

## 明 細 書

### 複素環メチルスルホン誘導体

### 技術分野

- [0001] 本発明は $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、および $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に関係する他の疾患の治療薬に関する。

### 背景技術

- [0002] アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾患を予防、治療する有効な方法は知られていない。
- [0003] 脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質は $\beta$ アミロイド蛋白(amyloid  $\beta$  protein、A $\beta$ )であり、39-43個のアミノ酸から成る。 $\beta$ アミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされ则认为られている(非特許文献1)。細胞から分泌される $\beta$ アミロイド蛋白は主に40個或いは42個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に42個から成る $\beta$ アミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、および細胞毒性が強いことが知られている(非特許文献2)。 $\beta$ アミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。
- [0004]  $\beta$ アミロイド蛋白は膜蛋白であるアミロイド前駆体蛋白(APP)からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中にはAPP遺伝子に変異が認められる症例が存在する。また、この変異APP遺伝子を導入させた細胞では $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌量が増加することが知られている。これらのことから、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防または治療に有効であると考えられる。
- [0005] アミロイド前駆体蛋白から $\beta$ アミロイド蛋白が切り出される過程において、 $\beta$ アミロイド蛋白N末側の切断に関与する $\beta$ セクレターゼとしてアスパラギン酸プロテアーゼで

ある

BACE ( $\beta$  側APP切断酵素) (非特許文献3)やAsp1 (非特許文献4)が報告されている。他方、C末側を切断する $\gamma$ セクレターゼについては、プレセニリンがその一部を構成していることが強く示唆されている(非特許文献5)。これら $\beta$ セクレターゼや $\gamma$ セクレターゼの阻害剤が報告されているが(非特許文献6)、その殆どがペプチド性の化合物である。

[0006] SMITHらは特許文献1においてスルホンアミド骨格を有し、 $\beta$ アミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。またBELANGERらは特許文献2においてビスクロアルキルスルホンアミド骨格を有し、 $\gamma$ セクレターゼを阻害する化合物を開示している。また特許文献3、4および5にも $\gamma$ セクレターゼを阻害するジアリアルスルホン化合物が開示されている。また特許文献6にはアミロイド蛋白の凝集を阻害するチオナフタレン誘導体が開示されている。

非特許文献1:サイエンス, 259巻, 514頁(1993)

非特許文献2:ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー, 270巻, 7013頁(1995)

非特許文献3:サイエンス, 286巻, 735頁(1999)

非特許文献4:モレキュラー アンド セルラー ニューロサイエンス, 16巻, 609頁(2000)

非特許文献5:ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー, 44巻, 2039頁(2001)

特許文献1:国際公開第00/50391号パンフレット

特許文献2:国際公開第01/70677号パンフレット

特許文献3:国際公開第02/081433号パンフレット

特許文献4:国際公開第02/081435号パンフレット

特許文献5:国際公開第03/18543号パンフレット

特許文献6:特開平9-95444号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、前記の公知化合物とは化学構造が異なり、 $\beta$ アミロイド蛋白の産

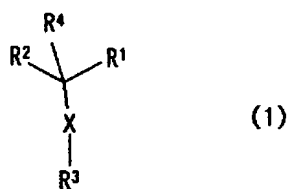
生・分泌の優れた阻害作用を有し、医薬品として望ましい性質を有する化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] そこで本発明者は、種々検討した結果、下記一般式(1)で表される複素環メチルチオ化合物、複素環メチルスルフィン化合物、および複素環メチルスルホン化合物が優れた $\beta$ アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有し、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は次の一般式(1)

[0010] [化1]



[0011] (式中、 $R^1$ および $R^3$ は、各々独立に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し、 $R^2$ は置換基を有していてもよい飽和若

しくは不飽和の単環式複素環式基または不飽和の多環式複素環式基を示し、 $R^4$ は水素原子

または $C_{1-6}$ アルキル基を示し、Xは $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を示す。)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

[0012] また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

[0013] また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

[0014] さらに本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オ

キシド、その塩またはその溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

- [0015] さらにまた、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、またはその溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするβアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

#### 発明の効果

- [0016] 本発明によれば、βアミロイド蛋白の産生・分泌の優れた阻害作用を有し、医薬品として望ましい性質を有する化合物が提供できる。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0017] 一般式(1)で示される化合物について説明する。
- [0018]  $R^1$ および $R^3$ で示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基およびナフチル基が挙げられ、フェニル基が好ましい。
- [0019]  $R^1$ および $R^3$ で示される芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する5〜6員の芳香族複素環式基が挙げられ、具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が挙げられる。
- [0020] これらのうち、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、およびピリダジニル基が好ましく、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、およびピリダジニル基がより好ましく、チエニル基、ピリジル基およびピリミジニル基が特に好ましい。
- [0021]  $R^2$ で示される飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する3〜7員の複素環式基が挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサラニル基、オキサチオラニル基、ヘキサヒドロ

ピリミジニル等が挙げられる。

- [0022] これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基が好ましく、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基がより好ましい。
- [0023]  $R^2$ で示される不飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する4〜7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基等が挙げられる。
- [0024] これらのうち、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基が好ましく、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、およびチアゾリル基がより好ましい。
- [0025]  $R^2$ で示される不飽和の多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する8〜10員のものが挙げられ、具体的にはベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリ

ジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ピロロピリジニル基、カルバゾリル基、キサントニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

[0026] これらのうち、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、イミダゾピリジニル基およびトリアゾロピリジニル基が好ましく、ベンズイミダゾリル基、クロメニル基、イミダゾピリジニル基およびトリアゾロピリジニル基、がより好ましい。

[0027]  $R^1$ および $R^3$ で示される芳香族炭化水素基または芳香族複素環式基にはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロゲノメチル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、カルボキシ基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)チオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素- $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる同一または異なった1-3個が置換していてもよい。

[0028]  $R^1$ および $R^3$ で示される芳香族炭化水素基または芳香族複素環式基に置換する基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロゲノメチル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基

が好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、トリハロゲノメチル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基およびシアノ基がより好ましく、ハロゲン原子およびシアノ基が特に好ましい。また、ハロゲン原子の中でも、塩素原子およびフッ素原子が好ましい。

[0029]  $R^2$ で示される飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基または不飽和の多環式複素環式基に置換し得る基としては、基- $Q^{101}-Q^{102}-Q^{103}-Q^{104}-Q^{105}-Q^{106}-Q^{107}$  (ここで $Q^{101}$ は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレン基、 $C_{2-6}$  アルケニレン基または複素環式基を示す。 $Q^{102}$ は単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C(アルキル)=N-$ 、 $-N(アルキル)-$ または $-S-$ を示す。 $Q^{103}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CONH-$ を示す。 $Q^{104}$ は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレン基、 $C_{2-6}$  アルケニレン基、 $C_{3-8}$  シクロアルキレン基、 $C_{4-7}$  シクロアルケニレン基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。 $Q^{105}$ は単結合、 $-NH-$ または $-N(アルキル)-$ を示す。 $Q^{106}$ は単結合、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ または $-S-$ を示す。 $Q^{107}$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ基、ジ( $C_{2-6}$  アルカノイル)アミノ基、カルボキシアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル)アミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル基、複素環-オキシ基または芳香族炭化水素-オキシ基を示す。ここで、 $C_{1-6}$  アルキレン基もしくはアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニレン基もしくはアルケニル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキレン基もしくは $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{4-7}$  シクロアルケニレン基もしくは $C_{4-7}$  シクロアルケニル基、複素環式基、複素環-オキシ基、芳香族炭化水素基または芳香族炭化水素-オキシ基には、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ホルミル基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $C_{7-18}$  アラルキル基、チオキシ基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、 $C_{2-6}$  チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カ

ルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、チオ $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ基、チオ $C_{2-6}$  アルカノイル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル基、アミノスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基から選ばれる1〜3個が置換していてもよい。)が挙げられる。

[0030] より具体的に、 $R^2$ で示される複素環式基に置換し得る基について述べると以下のようになる。

[0031] すなわち、当該 $R^2$ で示される複素環式基には、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニル $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニル $C_{1-6}$  アルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオ $C_{1-6}$  アルキル基、アジド- $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$

アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシ  
 $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、N-ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルコキ  
 シ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{2-6}$   
 アルカノイル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  ア  
 ルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボ  
 ニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カ  
 ルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル  
 基、(N, N-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノスルホニル  
 アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、(ジ( $C_{1-6}$   
 アルキル)アミノスルホニル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニ  
 ルアミノ- $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミ  
 ノ $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキ  
 ル基、N, N-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基  
 、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{2-6}$  アルケニル  
 カルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{2-6}$  アルケニルカルボニ  
 ルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、  
 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニル  
 アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシオキサリルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、N-( $C_{6-10}$  芳  
 香族炭化水素-スルホニル)-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキル  
 スルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$   
 アルキルカルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、N, N-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイ  
 ルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ  
 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族  
 炭化水素オキシカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチ  
 ル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、カル  
 ボキシ- $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル- $C_{2-6}$  アルケニル基、カルバ  
 モイル $C_{2-6}$  アルケニル基、複素環- $C_{2-6}$  アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基  
 、複素環-カルボニル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカ

ルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $N, N$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、( $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ) $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ) $C_1$  アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルバモイル基、ヒドラジノカルボニル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルヒドラジノカルボニル基、 $N'-C_{1-6}$  アルキルヒドラジノカルボニル基、 $N, N'$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N, N'$ -トリ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N'$ -(複素環-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、(ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、複素環-アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N$ -カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N$ -(複素環- $C_{1-6}$  アルキル)- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N$ -ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、一般式、 $-N(R^{12})SO_2R^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル

ル基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$ アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示す。)で表される基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基、複素環- $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、( $C_{2-6}$ アルカノイルアミノ $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基または複素環若しくは複素環式基には、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)チオカルバモイル基、 $C_{2-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{2-6}$ アルカノイル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、チオ $C_{2-6}$ アルカノイルアミノ基、チオ $C_{2-6}$ アルカノイル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる1-3個が置換していてもよい。)から選ばれる1-3個が置換していてもよい。

[0032]  $R^2$ で示される複素環式基には、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$

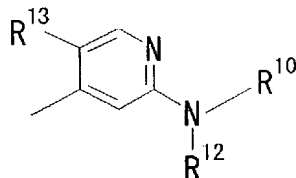
$C_6$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭  
 化水素-スルホニル  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水  
 素- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオ  $C_{1-6}$  アルキル基、アジド- $C_{1-6}$  アル  
 キル基、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  ア  
 ルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル  
 基、ジ( $C_{2-6}$  アルカノイル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ  $C_{1-6}$   
 アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、(N, N-ジ( $C_{1-6}$   
 アルキル)カルバモイル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ  $C_{1-6}$   
 アルキル基、(ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳  
 香族炭化水素-スルホニルアミノ- $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、N, N-ジ  
 ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$   
 アルキルカルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{2-6}$  アルケニルカルボニルアミノ  
 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳  
 香族炭化水素-チオカルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニルアミノ  $C_{1-6}$   
 アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシオキサリルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、N-( $C_{6-10}$  芳香族炭  
 化水素-スルホニル)-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホ  
 ニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N, N-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイルオキシ  $C_{1-6}$   
 アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル  
 基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-オ  
 キシカルボニルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシ- $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルコ  
 キシカルボニル- $C_{2-6}$  アルケニル基、カルバモイル  $C_{2-6}$  アルケニル基、複素環- $C_{2-6}$   
 アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  
 カルボニル基、カルバモイル基、N, N-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、( $C_{3-7}$  シ  
 クロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ  $C_{1-6}$  アルキルカル  
 バモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキル  
 スルホニル  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル基、アミノ  $C_{1-6}$   
 アルキルカルバモイル基、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  ア  
 ルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、(

$C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ)  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ)  $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、N, N'-ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、N'-(複素環-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環-アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(複素環- $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、一般式、 $-N(R^{12})SO_2R^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$  アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基またはジ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基を示し、 $R^{12}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示す。) で表される基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、オキシ基、ヒドロキシイミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素基または複素環式基には、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、ホ

ルミルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる1〜3個が置換していてもよい。)から選ばれる1〜3個が置換していることが好ましく、2個が置換していることが特に好ましい。

[0033] R<sup>2</sup>としては、一般式

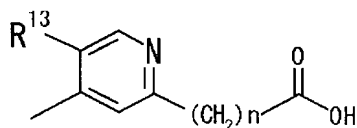
[0034] [化2]



[0035] (式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基、または一般式、-SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>(式中、R<sup>11</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環式基、C<sub>1-6</sub>アルキル-複素環式基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルバモイルC<sub>1-6</sub>アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、またはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基を示す。)を示し、R<sup>12</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、またはアミノ基を示し、ここで、R<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>は、R<sup>11</sup>が結合している硫黄原子およびR<sup>12</sup>が結合している窒素原子と一緒に、5員あるいは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、R<sup>13</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示す。)で示される基がさらに好ましい。

また、R<sup>2</sup>としては、次の一般式

[0036] [化3]



[0037] (式中、R<sup>13</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、nは0〜6の整数を示す。)で示される基もまた好ましい。

[0038] R<sup>4</sup>としては水素原子が特に好ましい。また、Xとしては-SO<sub>2</sub>-, -SO-が薬理効果

の点で好ましく、 $-\text{SO}_2-$ が薬理効果の点で特に好ましい。

- [0039] 上記の $\text{R}^1$ および $\text{R}^3$ で示される芳香族炭化水素基または芳香族複素環式基に置換し得る基、並びに $\text{R}^2$ で示される飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基または不飽和の多環式複素環式基に置換し得る基に関して、以下に具体的に説明する。
- [0040] 「複素環」とは、1〜4個のヘテロ原子(N, O, S等)を環構造の構成部分として有する環を意味し、飽和、不飽和または芳香族のいずれでも、単環または多環式のいずれでもよい。また、多環式複素環には複素環式スピロ化合物や、架橋環式構造を有する複素環化合物をも含む。複素環 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル基等と記載されている場合の「複素環」は、上記の複素環から導かれる複素環式基を意味する。なお、「複素環式基」とは、「複素環」から導かれる1価の基を意味する。
- [0041] 飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する3〜7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフランニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基等が挙げられる。
- [0042] 不飽和または芳香族の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜4個を有する4〜7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、等が挙げられる。
- [0043] 多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1

〜4個を有する8〜14員のものが挙げられ、具体的には、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフエニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

- [0044] ハロゲン原子は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味し、塩素原子およびフッ素原子が好ましい。
- [0045]  $C_{1-6}$  アルキル基は、 $C_{1-6}$  直鎖または分岐鎖状アルキル基を意味し、当該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-メチルペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。
- [0046]  $C_{1-6}$  アルキレン基は、 $C_{1-6}$  直鎖または分岐鎖状アルキレン基を意味し、当該アルキレン基の具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。
- [0047]  $C_{2-6}$  アルケニル基は、直鎖または分岐鎖状の $C_{2-6}$  アルケニル基を意味し、当該アルケニル基の具体例としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。
- [0048]  $C_{2-6}$  アルケニレン基は、直鎖または分岐鎖状の $C_{2-6}$  アルケニレン基を意味し、当該アルケニレン基の具体例としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等が挙げられる。
- [0049]  $C_{3-7}$  シクロアルキル基としては、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

- [0050]  $C_{4-7}$  シクロアルケニル基としては、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。
- [0051] また、シクロアルキル基とアルキル基の組み合わせの例としては、シクロアルキル-アルキル基が挙げられ、特に  $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル基が好ましい。
- [0052]  $C_{1-7}$  アルコキシ基は、上記のアルキル基またはシクロアルキル基を有するアルコキシ基を意味し、例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等が挙げられる。
- [0053]  $C_{2-6}$  アルカノイル基は、直鎖状および分岐状の  $C_{2-6}$  アルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。
- [0054]  $R^1$ としては、2, 5-ジフルオロフェニル基または2-フルオロ-5-シアノフェニル基が特に好ましい。また、 $R^3$ としては、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル基が特に好ましい。
- [0055] 本発明の一般式(1)で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。また、本発明化合物のS-オキシドは、硫黄原子を含む複素環式基の場合に存在し、当該S-オキシドには、モノオキシドおよびジオキシドのいずれも含まれる。
- [0056] 本発明の一般式(1)で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに安息香酸塩、酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有

機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

[0057] また、一般式(1)で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

[0058] 以下に、本発明の一般式(1)で示される化合物の製造方法について説明する。

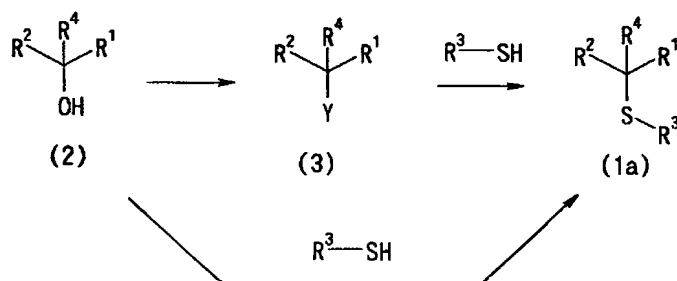
本発明の一般式(1)で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

[0059] 以下に、本発明の一般式(1)で示されるスルフィド化合物(1a)、スルフィニル化合物(1b)およびスルホニル化合物(1c)の製造方法について、代表的な方法を示す。

[0060] 1) スルフィド化合物(1a)の製造法

本発明中のスルフィド化合物(1a)は、下記の方法により製造可能である。

[0061] [化4]



[0062] (式中、Yは脱離基を示し、 $R^1 \sim R^4$ は前記と同じものを示す。)

[0063] アルコール誘導体(2)を化合物(3)に導いた後、得られた化合物(3)とチオール化合物( $R^3-SH$ )を塩基存在下に反応させることにより本発明のスルフィド化合物(1a)を製造することができる。この場合、チオール化合物は、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩(例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩)として用いてもよい。

[0064] 化合物(3)とチオール化合物( $R^3-SH$ )との反応における温度は、通常 $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 100^\circ\text{C}$ である。化合物(3)またはチオール化合物( $R^3-SH$ )の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応

させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間〜1日である。

[0065] 塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム);アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド);アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド);アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の水酸化物(例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム);アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀);アルカリ金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム);アルキルリチウム(例えば、 $n$ -ブチルリチウム)またはアルキルグリニャール(例えば、メチルマグネシウムブロマイド);酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン);塩基性複素環化合物(例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン)等の有機塩基等が挙げることができる。

[0066] 溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができる、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

[0067] 上記の製造工程中で用いたアルコール誘導体(2)は、公知の方法により製造することができる、製造方法としては様々な例が知られているが、一例を以下に示す。 $R^1-C(=O)-R^4$ で示されるアルデヒドまたはケトンに、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルなどの溶媒中で、当量から過剰量の有機金属試薬(代表的には、 $R^2-Li$ で表される有機リチウム試薬、または $R^2-MgCl$ もしくは $R^2-MgBr$ 等で表されるグリニャール試薬)を反応させることによりアルコール誘導体(2)を得ることができる。上記の

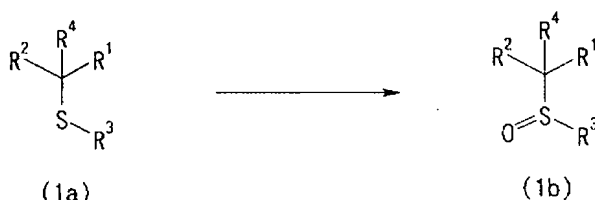
有機金属試薬は、例えば、 $R^2$ が芳香族炭化水素基または芳香族複素環基の場合には、H. Gilmanらの論文J. Org. Chem. 16巻, 1788–1791頁(1951年)またはF. Trecourtらの論文Tetrahedron, 56巻, 1349–1460頁(2000年)などに記載されているように、ハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールにアルキルリチウム試薬またはアルキルグリニャール試薬を加えて金属交換させることにより容易に調製することができる。

- [0068] 脱離基Yを有する化合物(3)はアルコール誘導体(2)から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。Yで示される脱離基としては、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、沃素原子等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基(メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1–3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられる。脱離基の好ましい例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0069] また、スルフィド化合物(1a)の別途合成法として、アルコール誘導体(2)とチオール化合物( $R^3-SH$ )との光延反応を挙げることができる。具体的には、アルコール誘導体(2)と1–3当量のチオール化合物( $R^3-SH$ )を、1–3当量のトリアリールホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィンなど)もしくはトリアルキルホスフィン(例えば、トリブチルホスフィン)、および1–2当量のアゾジカルボン酸化合物(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド)の共存下に溶媒中で反応させることにより化合物(1a)を製造できる。
- [0070] 反応温度は通常–20–150℃、好ましくは0℃–80℃である。反応時間は通常0.5時間–5日である。溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、テトラヒドロフランが好ましい。

[0071] 2) スルフィニル化合物(1b)の製造法

本発明中のスルフィニル化合物(1b)は、下記のように、スルフィド化合物(1a)を溶媒中で酸化剤により酸化することにより製造することができる。

[0072] [化5]



[0073] (式中、R<sup>1</sup>〜R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。)

[0074] 反応温度は通常−20℃〜200℃、好ましくは0℃〜100℃であり、反応時間は通常0.1時間〜7日間、好ましくは0.5時間〜2日間である。溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。

[0075] 酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物(例えば、過酢酸、メタクロ過安息香酸)、メタ過酸素酸塩(例えば、メタ過酸素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレン酸等が挙げられる。

[0076] 具体的な反応条件の例を挙げると、塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、メタノール等の溶媒中で、スルフィド化合物(1a)を1〜2当量のメタクロ過安息香酸、過酸素酸ナトリウム、または過酸化水素により、0〜100℃で約1時間から2日間処理することにより、スルフィニル化合物(1b)を製造することができる。

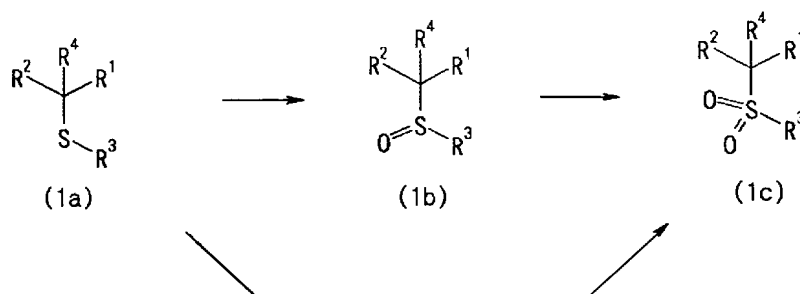
[0077] また、光学活性なスルホキシド(1b)を製造する場合には、酸化剤として、チタニウムテトライソプロポキシド/光学的に純粋な酒石酸ジエチル/t-ブチルヒドロペルオキ

シド、チタニウムテトライソプロポキシド／光学的に純粋な酒石酸ジエチル／過酢酸等を用いればよい。

[0078] 3-1) スルホニル化合物(1c)の製造法

本発明中のスルホニル化合物(1c)は、下記のように、スルフィド化合物(1a)またはスルフィニル化合物(1b)を溶媒中で酸化剤により酸化することにより製造することができる。

[0079] [化6]



[0080] (式中、R<sup>1</sup>〜R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。)

[0081] 反応温度は通常−20℃〜150℃、好ましくは0℃〜100℃であり、反応時間は通常0.1時間〜7日間、好ましくは1時間〜5日間である。

[0082] 溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸、水等が好ましい。

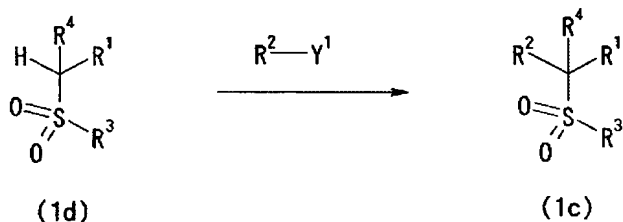
[0083] 酸化剤としては、過酸化水素、過酸化水素-遷移金属触媒(例えば、アンモニウムモリブデート、塩化鉄(III)など)、有機過酸化合物(例えば、過酢酸、メタクロ過安息香酸など)メタ過沃素酸塩(例えば、メタ過沃素酸ナトリウムなど)、ペルオキシ硫酸カリウム、過マンガン酸塩(例えば、過マンガン酸カリウムなど)、過ホウ酸ナトリウム、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミドなど)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシドなど)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸類(例えば、次亜塩素酸ナト

リウム、ジ亜塩素酸t-ブチルなど)、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニ  
酸などが用いることができる。好ましい反応条件としては、例えば、スルフィド化合物(  
1a)と2〜5当量の酸化剤(例えば、メタクロ過安息香酸、過酸素酸ナトリウム、過  
酸化水素、過酸化水素-アンモニウムモリブデートなど)を塩化メチレン、テトラヒドロ  
フラン-水、またはメタノール中0℃〜100℃で約1時間〜5日間反応させればよい。

[0084] 3-2) スルホニル化合物(1c)の製造法

スルホニル化合物(1c)は、下記の方法によっても製造可能である。

[0085] [化7]



[0086] [式中、Y<sup>1</sup>は脱離基もしくは水酸基を示し、R<sup>1</sup>〜R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。]

[0087] 公知の方法によりまたはその方法を準用することにより製造できるスルホニル化合  
物(1d)を塩基存在下に求電子試薬(R<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>)と反応させることにより、種々のR<sup>2</sup>基を  
有するスルホニル化合物(1c)を製造することができる。

[0088] 具体的には、化合物(1d)に対し、当量〜過剰量の塩基の存在下、当量〜過剰量  
のR<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>を反応させる。反応温度は通常-78℃〜200℃であり、反応時間は通常0  
・5時間〜1日である。

[0089] 溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、  
アミド系溶媒などを単独あるいは混合して用いることができる。中でも、テトラヒドロフラ  
ン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエンなどが好まし  
い。

[0090] Y<sup>1</sup>で示される脱離基としては、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨ素原子等)、  
ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基(メタンスルホニルオキ  
シ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)、置換基  
を有していてもよいC<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香

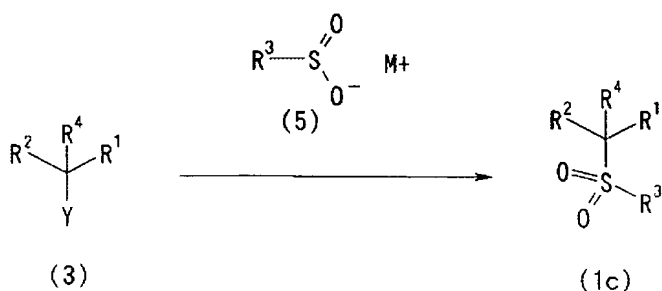
族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1〜3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられる。置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0091] 塩基としては、アルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム);アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム);アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド);アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド);アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の水酸化物(例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム);アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀);アルカリ金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム);酸化銀等が挙げられる。

[0092] 3-3) スルホニル化合物(1c)の製造法

本発明中のスルホニル化合物(1c)は、下記のように、化合物(3)を $R^3-SO_2^- M^+$ (5)で表されるスルフィン酸のアルカリ金属、アルカリ土類金属またはテトラブチルアンモニウム塩と反応させることによっても製造することができる。

[0093] [化8]



[0094] (式中、Yは脱離基を示し、 $M^+$ は金属イオンを示し、 $R^1$ — $R^4$ は前記と同じものを示す。)

[0095] 具体的には、化合物(3)を当量～過剰量のスルフィン酸またはその塩(5)と溶媒中で反応させる。反応温度は通常 $-20^\circ\text{C}$ ～ $200^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温～ $100^\circ\text{C}$ である。化合物(3)またはスルフィン酸塩(5)の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間～3日間であり、好ましくは0.5時間～1日間である。

[0096] 溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを挙げることができ、これらを混合して用いることもできる。これらの中では、ブタノール、ジメトキシエタン、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

[0097] 以上で例示した本発明化合物(1)の製造方法においては、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合もあり、その場合には適宜除去可能な公知の一般的な保護基を用いてもよく、これらの保護基は必要な時に有機化学の一般的な方法により除去できる。

[0098] 上記の方法により製造したスルフィド化合物(1a)、スルフィニル化合物(1b)およびスルホニル化合物(1c)の $R^1$ — $R^4$ 中における1もしくは複数の置換基は、さらに構造変換することも可能である。例えば、 $R^1$ — $R^4$ のいずれかに1,3-ジオキソラン-2-イル基で置換されている置換基を有している場合には、公知の方法によりこれを加水分解してホルミル基で置換された化合物に変換することができる。また、 $R^1$ — $R^4$ のいずれかにプロモ基で置換されている置換基を有している場合には、公知の方法によ

りこれをホルミル基で置換された化合物に変換することもできる。ホルミル基は公知の方法によりカルボン酸、置換または無置換のアミノメチル基、ヒドロキシメチル基または2-(アルコキシカルボニル)エチル基等に変換することができる。さらに、そのヒドロキシメチル基の水酸基部分は公知の方法により、エステル、カルボネート、カルバメート、ハロゲン、ニトリルまたはスルホネートなどの基へ変換することができる。さらに、それらの基をアルコキシ、アミン、アミド、カルボン酸またはスルフィドなどの基へと変換することができる。また、2-(アルコキシカルボニル)エチル基は公知の方法により、2-カルボキシエチル基等の基へと変換することができる。このような変換は水酸基以外の様々な官能基についても可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。さらに、具体的な例を示すならば、例えば $R^2$ が2-クロロ-4-ピリジル基である場合には、アルキルアミン、ジアルキルアミン、ベンジルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどの各種のアミンと反応させることにより、2位のクロロ基をこれらのアミンにより置換したピリジン誘導体を製造することができる。この場合、3, 4-ジメトキシベンジルアミンを用いれば、3, 4-ジメトキシベンジルアミノピリジン誘導体が得られ、それをトリフルオロ酢酸または硝酸二アンモニウムセリウムで処理すれば、2-アミノピリジン誘導体を製造することができる。さらに、2-アミノピリジン誘導体を、ピリジン存在下、メタンスルホニルクロリドで処理すれば、2-メタンスルホニルアミノピリジン誘導体に変換することができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒および反応条件は、この分野の当業者に周知のものをを用いればよい。

[0099] 上記の方法により製造した本発明の化合物(1)は、一般的な方法により塩または溶媒和物に導くこともできる。

[0100] 本発明の化合物(1)は、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害するので、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関係する疾患の予防治療薬として有用である。

[0101] 本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり1mgから1g、好ましくは10mgから300mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或いは予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり0.1mg

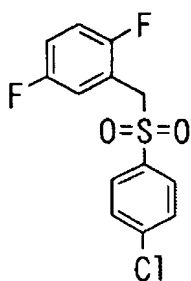
から200mg、好ましくは0.5mgから100mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2〜4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

- [0102] 本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。
- [0103] 注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。
- [0104] また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。
- [0105] 固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。
- [0106] 液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

### 実施例

- [0107] 以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例においてE体、Z体の記載がしていない場合、得られる化合物はE体またはZ体のいずれか一方である。
- [0108] 参考例1: 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン

[0109] [化9]



[0110] 方法1:1)0℃において、2, 5-ジフルオロベンジルアルコール(5.00g, 34.7mmol)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に4-クロロベンゼンチオール(5.45g, 38.2mmol)、トリフェニルホスフィン(11.1g, 41.6mmol)、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル(8.16ml, 41.6mmol)を順じ加えた。反応溶液を室温で4日間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% 酢酸エチルーヘキサン)で精製し、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(2.68g, 29%)を無色油状物として得た。

[0111]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.04(2H, s), 6.85–7.00(3H, m), 7.23(4H, s).

[0112] 2)0℃において、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(271mg, 1.00mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(225mg, 1.30mmol)を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン(5ml)に溶解し、0℃に冷却した後、3-クロロ過安息香酸(450mg, 2.60mmol)を加え、次いで室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9% 酢酸エチルーヘキサン)で精製し標記化合物(210mg, 69%)を無色固体物質として得た。

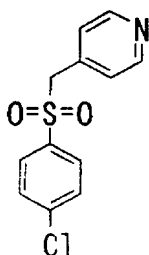
[0113]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.36(2H, s), 6.91(1H, td,  $J=9.0, 4.4$  Hz), 6.99–7.06(1H, m), 7.11(1H, ddd,  $J=8.3, 5.6, 3.2$  Hz), 7.45(

2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

MS ( $m/z$ ): 303 ( $M^+ + H$ ).

- [0114] 方法2: 1) 4-クロロベンゼンチオール (3.86g, 26.6mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (120ml) 溶液に炭酸カリウム (4.00g, 29.0mmol)、および2-ブロモメチル-1, 4-ジフルオロベンゼン (5.00g, 24.2mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム (50ml)、および水 (20ml) を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水および飽和食塩水で洗浄し、次いで乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (6.41g, 98%) を無色油状物として得た。
- [0115] 2) 0°Cにおいて、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (6.54g, 24.1mmol) のメタノール (100ml) 溶液に  $\text{H}_2\text{O}$  (16.4ml)、30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (16.4ml, 145mmol)、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (425mg, 0.344mmol) を加え、1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ろ液を約半量まで濃縮した。得られた水溶液を塩化メチレンで抽出した後、先に得られた固体を抽出液に溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物 (6.34g, 87%) を無色針状結晶として得た。
- [0116] 方法3: 4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (19.0g, 95.5mmol) のブタノール (200ml) 懸濁液に2-ブロモメチル-1, 4-ジフルオロベンゼン (12.3ml, 95.5mmol) を加えた後、5時間加熱還流した。析出した固体をろ取り、塩化メチレンに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) した。濃縮後、得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物 (12.3g, 43%) を無色針状結晶として得た。
- [0117] 参考例2: 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン

[0118] [化10]



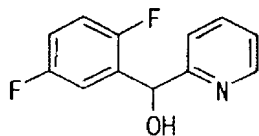
[0119] 4-クロロメチルピリジン塩酸塩(1.26g, 7.65mmol)、4-クロロベンゼンスルフィオン酸ナトリウム(1.52g, 7.65mmol)および酢酸カリウム(1.50g, 15.3mmol)の1-プロパノール(50ml)溶液を70℃加熱下8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をショートカラム(シリカゲル、酢酸エチル)に通し溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=2:3)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.26g, 62%)を白色固体として得た。

[0120]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.29(2H, s), 7.06(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.57(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).

MS( $m/z$ ): 268( $M^+ + H$ ).

[0121] 参考例3: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

[0122] [化11]



[0123] 2-ブロモピリジン(572  $\mu\text{l}$ , 6mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.53M, 3.92ml, 0.6mmol)を滴下し、30分間攪拌した。この褐色溶液に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(655  $\mu\text{l}$ , 6mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲ

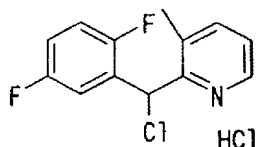
ルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物(120mg, 9%)を白色固体として得た。

[0124]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.45 (1H, br), 6.08 (1H, s), 6.87–7.15 (3H, m), 7.2–7.3 (2H, m), 7.65 (1H, m), 8.56 (1H, m).

mp: 65–66°C.

[0125] 参考例4: 2-[クロロ-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン塩酸塩

[0126] [化12]



[0127] 2-ブromo-3-メチルピリジン (510mg, 3mmol) のテトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5ml, 3mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu\text{l}$ , 3mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) で精製して、標記化合物を含む混合物を得た。これに、塩化チオニル (2.0ml) およびジメチルホルムアミドを一滴加え、室温にて14時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下留去すると白色沈殿が得られた。これをヘキサンおよびジエチルエーテルとトリチュレーションして標記化合物 (101mg, 12%) を得た。

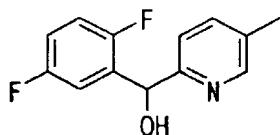
[0128]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.7–7.8 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

mp: 118–119°C.

MSm/z: 254 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0129] 参考例5: 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン

[0130] [化13]

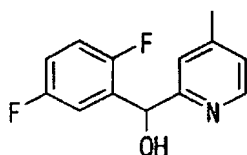


[0131] 2-ブロモ-5-メチルピリジン (510mg, 3mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5ml, 3mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して、標記化合物 (130mg, 18%) を油状物質として得た。

[0132]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 5.38 (1H, br), 6.04 (1H, s), 6.83–7.18 (4H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, m).  
MSm/z: 236 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0133] 参考例6: 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-4-メチルピリジン

[0134] [化14]



[0135] 2-ブロモ-4-メチルピリジン (334  $\mu$ l, 3mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5ml, 3mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して、標記化合物 (456mg, 65%) を針状晶とし

て得た。

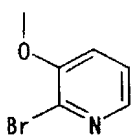
[0136]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 5.48 (1H, br-s), 6.02 (1H, s), 6.83–7.13 (5H, m), 8.38 (1H, m).

mp: 105–106°C.

MSm/z: 236 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0137] 参考例7: 2-ブロモ-3-メトキシピリジン

[0138] [化15]



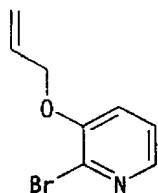
[0139] 窒素雰囲気下、メタノール(10ml)に氷冷下60%油性水素化ナトリウム(605mg, 15.1mmol)をゆっくり加え、20分後に2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン(2.5g, 14.4mmol)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液を加えた。混合液から減圧下にメタノールを留去して、ヨウ化メチル(0.94ml, 15.1mmol)を加えて、3時間室温にて攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、水(50ml)とエーテル(50ml)を加えた。有機層を分取して、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製すると、無色針状晶として標記化合物(1.51g, 56%)を得た。

[0140]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, m).

mp: 34°C.

[0141] 参考例8: 3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン

[0142] [化16]



[0143] 2-ブロモ-3-メトキシピリジンと同様に合成し、油状物質として標記化合物(2.35g

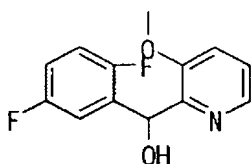
, 76%)を得た。

[0144]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.62 (2H, m), 5.33 (1H, dd,  $J=1.2, 10.4$  Hz), 5.47 (1H, dd,  $J=1.2, 17.6$  Hz), 6.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz, 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.98 (1H, m).

MSm/z: 215 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0145] 参考例9: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-3-メトキシピリジン

[0146] [化17]



[0147] 2-ブromo-3-メトキシピリジン (564mg, 3mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5ml, 3mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu\text{l}$ , 3mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた針状晶をヘキサンよりトリチュレーションして標記化合物 (660mg, 88%) を得た。

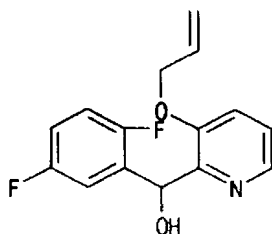
[0148]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 5.56 (1H, br,  $J=6.0$  Hz), 6.16 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.75–7.00 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.26 (1H, m), 8.18 (1H, m).

mp: 94–95°C.

MSm/z: 252 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0149] 参考例10: 3-アリルオキシ-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

[0150] [化18]



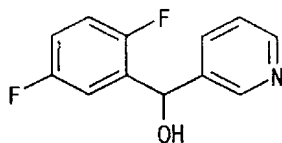
[0151] 参考例8で得た3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン(642mg, 3mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.5ml, 3mmol)を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(328  $\mu$ l, 3mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物(375 mg, 45%)を油状物質として得た。

[0152]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38(1H, m), 4.44(1H, m), 5.16(1H, m), 5.18(1H, m), 5.61(1H, br,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.78(1H, m), 6.17(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.73-6.96(3H, m), 7.10(1H, m), 7.22(1H, m), 8.19(1H, m).

MSm/z: 278( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0153] 参考例11: 3-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

[0154] [化19]



[0155] 3-ブロモピリジン(286  $\mu$ l, 3mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.5ml, 3mmol)を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフ

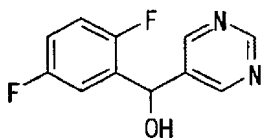
ルオロベンズアルデヒド(328  $\mu$ l, 3mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(296mg, 45%)を針状晶として得た。

[0156]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76(1H, br), 6.10(1H, s), 6.88–6.98(2H, m), 7.20–7.30(2H, m), 7.70(1H, m), 8.42(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.53(1H, m).

mp: 79–80°C.

[0157] 参考例12: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリミジン

[0158] [化20]



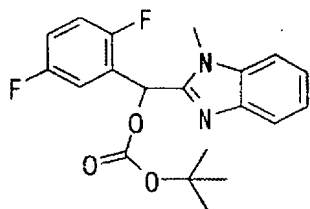
[0159] 参考例11と同様の方法により、5-ブロモピリミジンから、標記化合物(117mg, 18%)を油状物質として得た。

[0160]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.12(1H, s), 6.90–7.02(2H, m), 7.26(1H, m), 8.70(2H, s), 9.04(1H, s).

MSm/z: 205( $\text{M}^+ - \text{OH}$ )

[0161] 参考例13: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

[0162] [化21]



[0163] 2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(164  $\mu$ l, 1.5mmol)、1-メチルベンゾイミダゾール(132mg, 1mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(252  $\mu$ l, 1.1mmol)のアセ

トニトリル(3ml)溶液を室温下、20時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物(310mg, 83%)を白色固体として得た。

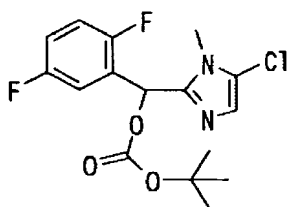
[0164]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.86(3H, s), 6.9–7.0(2H, m), 7.12(1H, s), 7.22–7.35(3H, m), 7.45(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

mp: 163–164°C.

MSm/z: 375 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0165] 参考例14: 2-[(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1*H*-イミダゾール

[0166] [化22]



[0167] 2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(327  $\mu\text{l}$ , 3mmol)、5-クロロ-1-メチルイミダゾール(187  $\mu\text{g}$ , 2mmol)、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(504  $\mu\text{l}$ , 2.2mmol)のアセトニトリル(6ml)溶液を室温下、20時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物(472mg, 66%)を白色固体として得た。

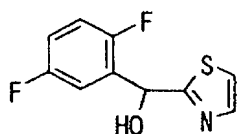
[0168]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48(9H, s), 3.67(3H, s), 6.88–7.1(4H, m), 7.39(1H, m).

mp: 125–126°C.

MSm/z: 359 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0169] 参考例15: 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]チアゾール

[0170] [化23]

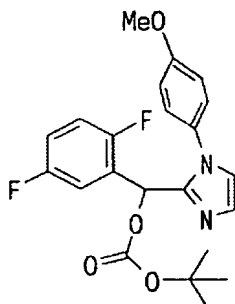


[0171] 2-ブロモチアゾール(180  $\mu$ g, 2mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.57M, 1.40ml, 2.2mmol)を滴下し10分間攪拌した後に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(238  $\mu$ l, 2.2mmol)を加え、攪拌しながら徐々に $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルを加えた。エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)より精製し標記化合物(358mg, 79%)を油状物質として得た。

[0172]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.33(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.95–7.10(2H, m), 7.24(1H, m), 7.34(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  
MSm/z: 228( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0173] 参考例16: 2-[(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール

[0174] [化24]



[0175] 2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(327  $\mu$ l, 3mmol)、1-(4-メトキシフェニル)イミダゾール(348mg, 2mmol)、ジ-*n*-ブチルジカーボネート(504  $\mu$ l, 2.2mmol)の

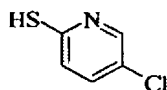
アセトニトリル(6ml)溶液を室温下、20時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-1:1)により精製し標記化合物(774mg, 93%)を油状物質として得た。

[0176]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90–7.00 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m).

MSm/z: 417 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0177] 参考例17: 5-クロロ-2-ピリジンチオール

[0178] [化25]



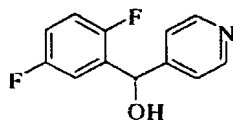
[0179] 2, 5-ジクロロピリジン(296mg, 2.00mmol)のエタノール(4ml)溶液にチオ尿素(152mg, 2.00mmol)を加えた後、18時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム(198mg, 3.00mmol)の水(1ml)溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(83mg, 0.57mmol, 29%)を黄色粉末として得た。

[0180]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=9.3, 2.4\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

MSm/z: 146 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0181] 参考例18: 2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール

[0182] [化26]

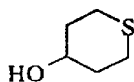


[0183] 1-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゼン(1. 08ml, 9. 60mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ にて攪拌し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(7. 32ml, 11. 5mmol)を加えた。反応混合物に $-78^{\circ}\text{C}$ にて4-ピリジンカルボキシアルデヒド(0. 764ml, 8. 00mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(1. 15g, 5. 20mmol, 65%)を白色粉末として得た。

[0184]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 25(1H, brs), 6. 09(1H, s), 6. 89–7. 05(2H, m), 7. 14–7. 23(1H, m), 7. 34(2H, d,  $J=5. 4\text{Hz}$ ), 8. 44(2H, d,  $J=5. 4\text{Hz}$ ).

[0185] 参考例19: テトラヒドロチオピラン-4-オール

[0186] [化27]



[0187] テトラヒドロチオピラン-4-オン(5. 00g, 43. 0mmol)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(1. 6g, 42. 3mmol)を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣に水(50ml)を加え、1規定塩酸を用いて液性を弱酸性とした後、ジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物(4. 40g, 37. 2

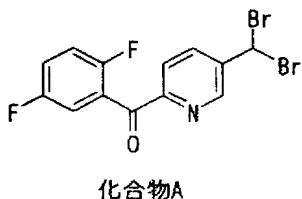
mmol, 87%)を淡黄褐色固体として得た。

[0188]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (1H, brs), 1.64–1.80 (2H, m), 2.10–2.24 (2H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.73–2.88 (2H, m), 3.60–3.75 (1H, m).

$\text{MSm/z}$ : 119 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0189] 参考例20: 5-ジブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン(化合物A)  
および5-ブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン(化合物B)

[0190] [化28]



[0191] 参考例5で得られた2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン (7.50g, 31.9mmol) の四塩化炭素 (100ml) 溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド (17.0g, 95.7mmol) および触媒量の2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)を加えて攪拌した。24時間還流した後に室温まで冷却、生じた沈殿をろ別した。これをチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。溶液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製して標記化合物A (3.91g, 31%) および標記化合物B (3.34g, 34%) を油状物質として得た。

[0192] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.70 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 392 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

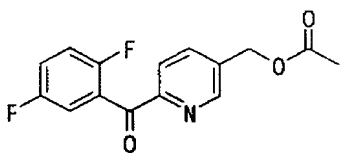
[0193] 化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.52 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 313 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0194] 参考例21: 6-(2, 5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イルメチル=アセタート

[0195] [化29]



[0196] 参考例5で得られた2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン (2.64g, 11.2mmol) の四塩化炭素 (60ml) 溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド (6.0g, 33.6mmol) および触媒量の2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)を加えて攪拌した。7時間還流した後に室温まで冷却して、チオ硫酸ナトリウム水溶液に加えた。エーテルで抽出し、溶液を飽水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエンに溶解し、これを再び濃縮した。

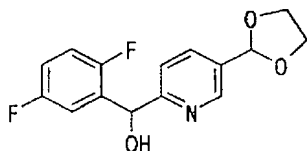
得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解した。これに酢酸ナトリウム (4.59g, 56mmol) を加えて70℃で17時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル (100ml) に溶解し、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して標記化合物 (600mg, 18%) を油状物質として得た。

[0197]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 292 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0198] 参考例22: 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0199] [化30]



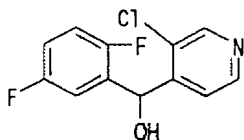
[0200] 参考例20で得られた5-ジブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン (化合物A) (3.91g, 10mmol) のピリジン溶液 (60ml) にエチレングリコール (6.2g, 100mmol) を加えて90℃で加熱しながら17時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテル (200ml) に溶解した。これを水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して残渣を得、これをエタノール (60ml) に溶解した。これに水素化ホウ素ナトリウム (190mg, 5mmol) を氷冷下加えて、室温にて1時間攪拌した。水を加えた後に、酢酸エチルにて抽出、溶液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1-1: 1) で精製して標記化合物 (1.52g, 52%) を油状物質として得た。

[0201]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.0-4.2 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MSm/z: 294 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0202] 参考例23: 3-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

[0203] [化31]



[0204] ジイソプロピルアミン (1.4ml, 10mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (14ml) に、*n*-ブチルリチウム (6.3ml, 1.59Mヘキサン溶液) を-78℃で加えて10分間攪拌した後

に3-クロロピリジン(1.13g, 10mmol)を加えた。30分間後に2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(1.09ml, 10mmol)を加えて、徐々に0℃まで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル(80ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーションして、標記化合物(1.33g, 52%)を得た。

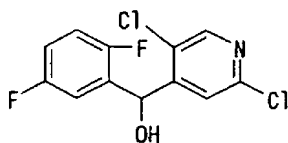
[0205]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.87(1H, br), 6.26(1H, s), 6.90–7.02(3H, m), 7.58(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.47(1H, s), 8.48(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ).

mp: 169–170℃.

MSm/z: 255( $\text{M}^+$ ).

[0206] 参考例24: 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

[0207] [化32]



[0208] ジイソプロピルアミン(1.4ml, 10mmol)のテトラヒドロフラン溶液(14ml)に、*n*-ブチルリチウム(6.3ml, 1.59Mヘキサン溶液)を−78℃で加えて10分間攪拌した後に2, 5-ジクロロピリジン(1.48g, 10mmol)を加えた。30分間後に2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(1.09ml, 10mmol)を加えて、徐々に0℃まで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル(80ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーションして、標記化合物(1.93g, 67%)を得た。

[0209]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.28(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.89(1H, m), 7.02(2H, m), 7.64(1H, s), 8.30(1H, s).

mp: 160–161°C.

MSm/z: 289 ( $M^+$ ).

[0210] 参考例25: (3, 6-ジクロロピリジン-2-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール

[0211] [化33]



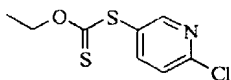
[0212] −78°C 攪拌下、2, 5-ジクロロピリジン (1. 02g, 6. 89mmol) のエーテル (20ml) 溶液に *t*-ブチルリチウム (1. 51M ペンタン溶液: 4. 6ml) を滴下した。−78°C にて 2 時間攪拌後、反応液にピリジン-4-カルバルデヒド (0. 65ml, 6. 89mmol) を加えた。−78°C にて 1 時間攪拌後、反応液に水を加え、室温まで昇温した。混合液を塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール: 塩化メチレン (= 1: 50) の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (819mg, 3. 21mmol, 47%) を白色粉末として得た。

[0213]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 64 (1H, brd,  $J=6. 3\text{Hz}$ ), 6. 00 (1H, brd,  $J=6. 3\text{Hz}$ ), 7. 27 (1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 31 (2H, d,  $J=5. 8\text{Hz}$ ), 7. 67 (1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 8. 57 (2H, d,  $J=5. 8\text{Hz}$ ).

MS ( $m/z$ ): 254 ( $M^+$ ).

[0214] 参考例26: ジチオ炭酸S-(6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル

[0215] [化34]



[0216] 5-アミノ-2-クロロピリジン (643mg, 3. 00mmol) を 1 規定塩酸 (10ml) に溶解し、−5°C にて亜硝酸ナトリウム (207mg, 3. 00mmol) の水 (1ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 60°C にて 30 分間攪拌した後、同温にてジチオ炭酸 O-エチルカリウム (481mg, 3. 00mmol) の水 (1ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 80°C にて 1 時間攪

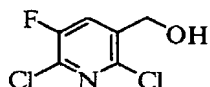
拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=49:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(148mg, 0.63mmol, 21%)を黄色油状物質として得た。

[0217]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.63 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 234 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0218] 参考例27: (2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール

[0219] [化35]



[0220] 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸(2.76g, 13.1mmol)とトリエチルアミン(1.92ml, 13.8mmol)のトルエン(60ml)溶液に、氷冷下、クロロギ酸エチル(1.32ml, 13.8mmol)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。

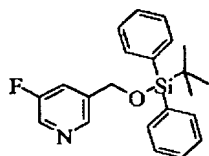
残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ にて、水素化アルミニウムリチウム(524mg, 13.8mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に滴下した。反応混合物を $0^\circ\text{C}$ まで昇温し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.25ml)を滴下した。析出物をセライトにてろ去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.93g, 9.85mmol, 75%)を橙色固体として得た。

[0221]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (1H, brs), 4.77 (2H, s), 7.77 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

mp:  $65-67^\circ\text{C}$ .

[0222] 参考例28: 3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-5-フルオロピリジン

[0223] [化36]



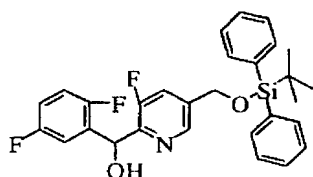
[0224] 参考例27で得た(2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール(18.9g, 96.2mmol)とトリエチルアミン(32.2ml, 231mmol)のエタノール(650ml)溶液に10%パラジウム炭素触媒(3.20g)を加え、水素雰囲気下7時間攪拌した。触媒をセライトにてろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン(600ml)に溶解し、トリエチルアミン(14.8ml, 106mmol)、*t*-ブチルクロジフェニルシラン(25.0ml, 96.3mmol)、次いで4-ジメチルアミノピリジン(1.18g, 9.63mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(30.0g, 81.9mmol, 85%)を無色油状物質として得た。

[0225]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10(9H, s), 4.78(2H, s), 7.36–7.49(7H, m), 7.63–7.70(4H, m), 8.32(1H, s), 8.36(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 366 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0226] 参考例29: 5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル (2, 5-ジフルオロフェニル)メタノール

[0227] [化37]



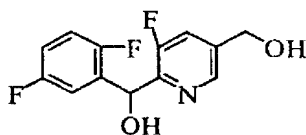
[0228] ジエチルエーテル(250ml)に $-78^{\circ}\text{C}$ にて $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液(30.0ml, 46.8mmol)、次いで、 $N, N, N', N'$ -テトラメチルエチレンジアミン(7.06ml, 46.8mmol)を加えた。反応混合物を $-20^{\circ}\text{C}$ にて30分間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、3-( $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-5-フルオロピリジン(15.5g, 42.5mmol)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えた。同温にて30分間攪拌した後、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(6.04g, 42.5mmol)を加え2時間攪拌した。反応混合物に水、次いで飽和重曹水を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(17.0g, 33.5mmol, 79%)を無色油状物質として得た。

[0229]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10(9H, s), 4.78(2H, s), 5.12(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.22(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.87–7.04(3H, m), 7.33–7.48(7H, m), 7.61–7.70(4H, m), 8.32(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 508 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0230] 参考例30: (2,5-ジフルオロフェニル)(3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メタノール

[0231] [化38]



[0232] [5-( $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル](2,5-ジフルオロフェニル)メタノール(853mg, 1.68mmol)のテトラヒドロフラン(7ml)

溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.04ml, 1.04mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(413mg, 1.53mmol, 91%)を白色固体として得た。

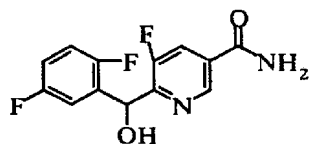
[0233]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.79(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.16(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.23(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.75–7.04(3H, m), 7.46(1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 8.41(1H, s).

mp: 94–96°C.

MSm/z: 270( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0234] 参考例31: 6-(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル-5-フルオロニコチンアミド

[0235] [化39]



[0236] 参考例30で得た(2,5-ジフルオロフェニル)(3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メタノール(406mg, 1.51mmol)のアセトン(9ml)溶液に過マンガン酸カリウム(795mg, 7.03mmol)の水(9ml)溶液を加え、4時間過熱還流した。析出物をセライトにてろ去、ろ液を1規定塩酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンおよびジクロロメタンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、白色固体(367mg)を得た。

得られた固体(240mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液に、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロジノホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート(666mg, 1.28mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(173mg, 1.28mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.595ml, 3.41mmol)、および塩化アンモニウム(91m

g, 1. 71mmol)を加え室温にて9時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:4溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をエタノール(8ml)に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0. 79mmol)を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(118mg, 0. 42mmol, 42%)を白色固体として得た。

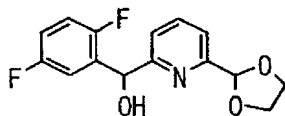
[0237]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 97(1H, d,  $J=6. 6\text{Hz}$ ), 6. 27(1H, d,  $J=6. 6\text{Hz}$ ), 6. 91–7. 06(3H, m), 7. 87(1H, dd,  $J=9. 4, 1. 6\text{Hz}$ ), 8. 81(1H, s).

mp: 162–164℃.

MSm/z: 283( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0238] 参考例32: 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-6-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0239] [化40]



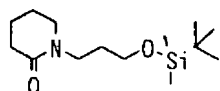
[0240] アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-6-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2. 7ml, 24. 8mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、氷冷下イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(2. 0M, 12. 4ml, 24. 8mmol)を滴下し、室温にて3時間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(2. 7ml, 24. 8mmol)を滴下して、室温まで徐々に昇温して16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、水、飽和食塩水で

順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(2.90g, 9.89mmol, 40%)を無色油状物質として得た。

- [0241]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.09–4.21 (4H, m), 5.43 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.90 (1H, s), 6.11 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.87–6.95 (1H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.10–7.15 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.72 (1H, t,  $J=7.8$  Hz).  
MSm/z: 294 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0242] 参考例33: 1-[3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン

[0243] [化41]



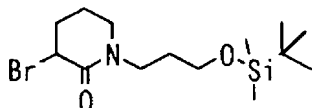
- [0244] 0°Cにおいて、ピペリジン-2-オン(5.00g, 50.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(200ml)に、水素化ナトリウム(60%油性, 2.22g, 55.6mmol)をゆっくり加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に(3-ブロモプロポキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン(14.1ml, 60.6mmol)、およびN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加えた後、室温で4日間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物(6.44g, 23.8mmol, 47%)を無色油状物質として得た。

- [0245]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.74–1.85 (6H, m), 2.36 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.27–3.32 (2H, m), 3.39–3.43 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.3$  Hz).  
MSm/z: 272 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0246] 参考例34: 3-ブロモ-1-[3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン

-2-オン

[0247] [化42]



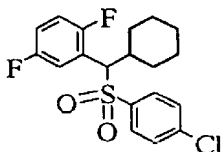
[0248] アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ において1-[3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン(542mg, 2.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に*t*-ブチルリチウム(1.50Mペンタン溶液、1.40ml, 2.10mmol)を滴下した後、 $-78^{\circ}\text{C}$ で15分間攪拌した。反応液にテトラブチルアンモニウムトリブロミド(1.16g, 2.40mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を加えた後、3時間攪拌しながら $-40^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温した。 $-40^{\circ}\text{C}$ で反応液に水を加えた後、室温まで昇温した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物(72.8mg, 0.208mmol, 10%)を無色油状物質として得た。

[0249]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.74–1.88 (3H, m), 2.18–2.32 (3H, m), 3.28–3.48 (4H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.53–4.57 (1H, m).

MSm/z: 350 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0250] 実施例1: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (シクロヘキシル)メチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン

[0251] [化43]



[0252] 参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(240mg, 0.793mmol)をトルエン(20ml)に溶解し、シクロヘキサノール(0.1

1ml, 1.0mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(250mg, 1.0mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シクロヘキサノール(0.22ml, 2.1mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(500mg, 2.08mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(188mg, 62%)を白色粉末として得た。

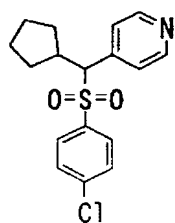
[0253] 融点:107–109°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–1.08(1H, m), 1.08–1.22(1H, m), 1.22–1.50(3H, m), 1.60–1.75(3H, m), 1.75–1.88(1H, m), 2.37(1H, brd,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 2.48–2.62(1H, m), 4.44(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.68–6.80(1H, m), 6.86–6.95(1H, m), 7.30(2H, dm,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.38–7.52(1H, m), 7.49(2H, dm,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C59.29; H4.98; Cl9.21; F9.87; S8.33. 実測値: C59.11; H4.93; Cl9.18; F9.82; S8.49.

[0254] 実施例2: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(シクロペンチル)メチル]ピリジン

[0255] [化44]



[0256] 参考例2で得た4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(70mg, 0.261mmol)、シクロペンタノール(49  $\mu\text{l}$ , 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mmol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にシクロペンタノール(49  $\mu\text{l}$ , 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mmol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃

縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=2:1)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(77mg, 88%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

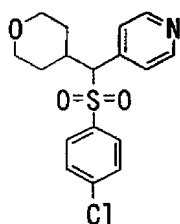
[0257] 融点:133–135°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–1.08(1H, m), 1.44–1.83(6H, m), 2.33–2.45(1H, m), 2.78–2.90(1H, m), 3.88(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 7.03(2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.43(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.46(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClINO}_2\text{S}$ :理論値:C60.80;H5.40;Cl10.56;N4.17;S9.55. 実測値:C60.76;H5.44;Cl10.68;N4.20;S9.61.

[0258] 実施例3:4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]ピリジン

[0259] [化45]



[0260] 参考例2で得た4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(70mg, 0.261mmol)、テトラヒドロピラン-4-オール(51  $\mu\text{l}$ , 0.538mmol)およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にテトラヒドロピラン-4-オール(51  $\mu\text{l}$ , 0.538mmol)およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:2)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(65mg, 71%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて

洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

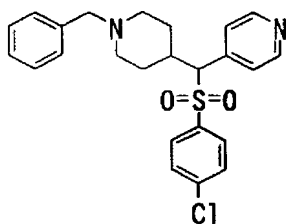
[0261] 融点: 208–209°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22–1.42 (2H, m), 1.60–1.75 (1H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.78–3.01 (1H, m), 3.41 (1H, td,  $J=11.7, 2.4\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, td,  $J=11.9, 2.0\text{Hz}$ ), 3.80–3.93 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.98–4.06 (1H, m), 7.00–7.12 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.47 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

MS ( $m/z$ ): 352 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0262] 実施例4: 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン

[0263] [化46]



[0264] 参考例2で得た4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(70mg, 0.261mmol)、1-ベンジルピペリジン-4-オール(103mg, 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mmol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に1-ベンジルピペリジン-4-オール(103mg, 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mmol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:10)溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(40mg, 35%)をアモルファス状物質として得た。

[0265]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21–1.37 (2H, m), 1.49–1.70 (1H, m)

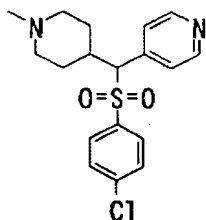
), 1. 92–2. 01 (1H, m), 2. 03–2. 14 (1H, m), 2. 25–2. 35 (1H, m), 2. 52–2. 65 (1H, m), 2. 79–2. 85 (1H, m), 2. 90–3. 00 (1H, m), 3. 47 (2H, s), 3. 86 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 02–7. 12 (2H, m), 7. 20–7. 38 (7H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 5Hz), 8. 45 (2H, d, J=5. 4Hz).

HRMS (FAB):  $C_{24}H_{26}O_2N_2ClS (M^+ + H)$  として

理論値: 441. 1404. 実測値: 441. 1387

[0266] 実施例5: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン

[0267] [化47]



[0268] 参考例2で得た4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(70mg, 0. 261mmol)、1-メチルピペリジン-4-オール(62  $\mu$ l, 0. 538mmol)およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(62  $\mu$ l, 0. 538mmol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に1-メチルピペリジン-4-オール(62  $\mu$ l, 0. 538mmol)およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(129mg, 0. 538mmol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:50)溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(31mg, 33%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

[0269] 融点: 176–177°C.

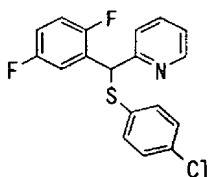
$^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1. 22–1. 38 (2H, m), 1. 50–1. 68 (1H, m), 1. 88–1. 99 (1H, m), 2. 00–2. 10 (1H, m), 2. 25 (3H, s), 2. 30–2. 40

(1H, m), 2.50–2.63(1H, m), 2.74–2.83(1H, m), 2.89–2.95(1H, m), 3.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.08(2H, d, J=4.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 8.46(2H, d, J=5.6Hz).

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 理論値: C59.25; H5.80; Cl9.72; N7.68; S8.79. 実測値: C59.00; H5.76; Cl9.75; N7.61; S8.77.

[0270] 実施例6: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン  
ン

[0271] [化48]

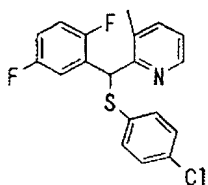


[0272] 参考例3で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(88mg, 0.40mmol)を塩化チオニル(2.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(79mg, 0.55mmol)と炭酸カリウム(226mg, 1.64mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(128mg, 92%)を油状物質として得た。

[0273] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.89(1H, s), 6.80–7.27(7H, m), 7.38(1H, d, J=7.6Hz), 7.48(1H, m), 7.65(1H, m), 8.63(1H, m).  
 MS<sub>m/z</sub>: 348(M<sup>+</sup>+H).

[0274] 実施例7: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メ  
チルピリジン

[0275] [化49]



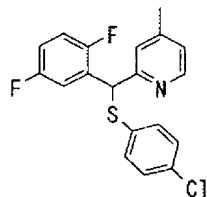
[0276] 参考例4で得た2-[クロロ-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン塩酸塩(94mg, 0. 32mmol)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(70mg, 0. 49mmol)と炭酸カリウム(265mg, 1. 92mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(103mg, 89%)を油状物質として得た。

[0277]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 21(3H, s), 5. 87(1H, s), 6. 77(1H, m), 7. 00–7. 19(5H, m), 7. 36(1H, m), 7. 45(1H, m), 8. 45(1H, dd,  $J=1. 2, 4. 8\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 362( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0278] 実施例8: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

[0279] [化50]



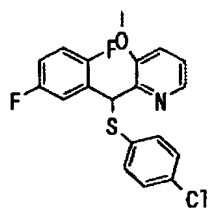
[0280] 参考例6で得た2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-4-メチルピリジン(235mg, 0. 53mmol)を塩化チオニル(2. 0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロ

ロベンゼンチオール(217mg, 1.5mmol)と炭酸カリウム(828mg, 6.0mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(290mg, 80%)を油状物質として得た。

- [0281]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31(3H, s), 5.82(1H, s), 6.80–7.0(3H, m), 7.15(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, m), 7.21(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45(1H, m), 8.45(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 362( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0282] 実施例9: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メトキシピリジン

- [0283] [化51]



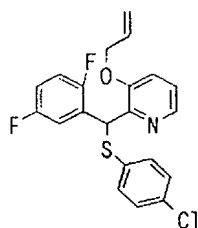
- [0284] 参考例9で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-3-メトキシピリジン(251mg, 1.0mmol)を塩化チオニル(2.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロロベンゼンチオール(289mg, 2.0mmol)と炭酸カリウム(1.10g, 8.0mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(256mg, 58%)を油状物質として得た。

- [0285]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77(3H, s), 6.25(1H, s), 6.82(2H, m), 7.15(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10–7.20(2H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, m), 8.24(1H, m).

MSm/z: 378 ( $M^+ + H$ ).

[0286] 実施例10: 3-アリルオキシ-2-[[ (4-クロロフェニル) チオ ]-(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン

[0287] [化52]



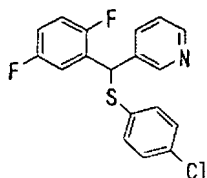
[0288] 参考例10で得た3-アリルオキシ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (370mg, 1.33mmol) を塩化チオニル (2.0ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (217mg, 1.5mmol) と炭酸カリウム (828mg, 6.0mmol) を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) に付し、標記化合物 (256mg, 68%) を油状物質として得た。

[0289]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.46 (2H, m), 5.24 (1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 5.28 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06–7.20 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, m), 8.24 (1H, m).

MSm/z: 404 ( $M^+ + H$ ).

[0290] 実施例11: 3-[[ (4-クロロフェニル) チオ ]-(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン

[0291] [化53]



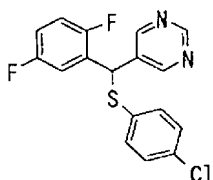
[0292] 参考例11で得た3-[(2,5-ジフルオロフェニル)−ヒドロキシメチル]ピリジン(87mg, 0.39mmol)を塩化チオニル(1.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(84mg, 0.58mmol)と炭酸カリウム(323mg, 2.34mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標記化合物(131mg, 96%)を油状物質として得た。

[0293]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.73(1H, s), 6.84–6.96(2H, m), 7.18(2H, m), 7.19(2H, m), 7.15–7.22(2H, m), 7.71(1H, m), 8.49(1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.58(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

MSm/z: 348( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0294] 実施例12: 5-[[ (4-クロロフェニル)チオ]−(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン

[0295] [化54]



[0296] 参考例12で得た5-[(2,5-ジフルオロフェニル)−ヒドロキシメチル]ピリミジン(111mg, 0.5mmol)を塩化チオニル(1.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホ

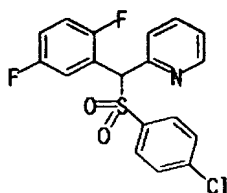
ホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(108mg, 0.75mmol)と炭酸カリウム(414mg, 3.0mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付し、標記化合物と未同定化合物の混合物(202mg)を油状物質として得た。

[0297]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.66(1H, s), 6.96(2H, m), 7.17–7.34(5H, d), 8.70(2H, s), 9.09(1H, s).

MSm/z: 349( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0298] 実施例13: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0299] [化55]



[0300] 実施例6で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(120mg, 0.345mmol)のメタノール(12ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(80mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、24時間攪拌した。生じた沈殿をろ取して、これをエタノールより再結晶して標記化合物(96mg, 73%)を無色針状晶として得た。

[0301]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.93(1H, s), 6.87–7.00(2H, m), 7.28(1H, m), 7.37(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.71(1H, m), 8.00(1H, m), 8.59(1H, m).

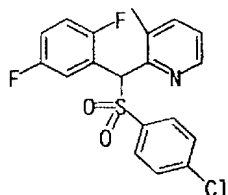
mp: 171–172℃.

MSm/z: 380( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$ : 理論値: C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00. 実測値: C, 56.76; H, 3.19; N, 3.77; S, 8.55; Cl, 9.27; F, 10.02.

[0302] 実施例14: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン

[0303] [化56]



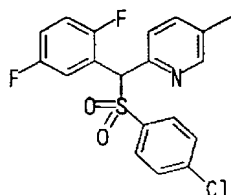
[0304] 実施例13と同様の方法により、実施例7で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)し、標記化合物(35mg, 35%)を無色針状晶として得た。

[0305]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.36(3H, s), 6.18(1H, s), 6.89–7.02(2H, m), 7.17(1H, m), 7.37(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.46(1H, d,  $J=7.2$ Hz), 7.53(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 8.06(1H, m), 8.53(1H, d,  $J=4.0$ Hz).  
mp: 142–143°C.

元素分析:  $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$ : 理論値: C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.65. 実測値: C, 58.03; H, 3.66; N, 3.78; S, 8.12; Cl, 9.13; F, 9.59.

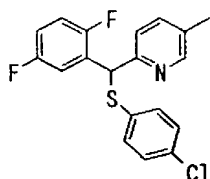
[0306] 実施例15: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

[0307] [化57]



[0308] 1) 2-[[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

[0309] [化58]



[0310] 参考例5で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン(125mg, 0.53mmol)を塩化チオニル(1.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(115mg, 0.80mmol)と炭酸カリウム(438mg, 3.18mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(120mg, 66%)を油状物質として得た。

[0311]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29(3H, s), 5.83(1H, s), 6.80–6.93(2H, m), 7.16(2H, m), 7.20(2H, m), 7.28(1H, m), 7.43(1H, m), 8.41(1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 362( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0312] 2) 2-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

実施例13と同様の方法により、上記反応により得た2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5-メチルピリジンより合成し、標記化合物 (91 mg, 73%) を無色針状晶として得た。

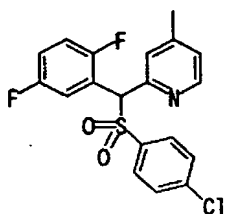
[0313]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 33 (3H, s), 5. 89 (1H, s), 6. 88–7. 01 (2H, m), 7. 37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 48–7. 56 (2H, m), 7. 53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 99 (1H, m), 8. 42 (1H, s).

mp: 159–160°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 57. 94; H, 3. 58; N, 3. 56; S, 8. 12; Cl, 9. 00; F, 9. 56. 実測値: C, 57. 88; H, 3. 61; N, 3. 68; S, 8. 27; Cl, 9. 11; F, 9. 70.

[0314] 実施例16: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジン

[0315] [化59]



[0316] 実施例13と同様の方法により、実施例8で得た2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) し、標記化合物 (140mg, 95%) を無色針状晶として得た。

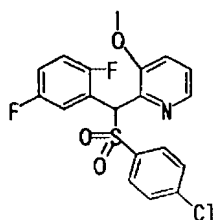
[0317]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 36 (3H, s), 5. 88 (1H, s), 6. 88–7. 02 (2H, m), 7. 09 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7. 37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 41 (1H, m), 7. 52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 97 (1H, m), 8. 43 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

mp: 116–117°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 57. 94; H, 3. 58; N, 3. 56; S, 8. 12; Cl, 9. 00; F, 9. 65. 実測値: C, 57. 80; H, 3. 66; N, 3. 72; S, 8. 29; Cl, 9. 05; F, 9. 71%.

[0318] 実施例17: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メトキシピリジン

[0319] [化60]



[0320] 実施例13と同様の方法により、実施例9で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メトキシピリジンより合成し、エタノールより再結晶し、標記化合物(71mg, 87%)を無色柱状晶として得た。

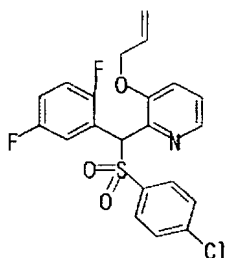
[0321]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.90–7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, m).

mp: 184–185°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 55.68; H, 3.44; N, 3.42; S, 7.82; Cl, 8.65; F, 9.27. 実測値: C, 55.68; H, 3.45; N, 3.60; S, 7.98; Cl, 8.74; F, 9.23.

[0322] 実施例18: 3-アリルオキシ-2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0323] [化61]



[0324] 実施例13と同様の方法により、実施例10で得た3-アリルオキシ-2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジンより合成し、エタノール

より結晶化して、標記化合物(135mg, 80%)を無色針状晶として得た。

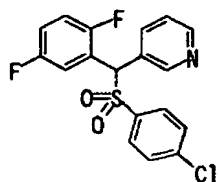
[0325]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38(1H, m), 4.46(1H, m), 5.29(1H, dd,  $J=1.2, 10.4\text{Hz}$ ), 5.35(1H, dd,  $J=1.2, 17.2\text{Hz}$ ), 5.93(1H, m), 6.68(1H, s), 6.91–7.04(2H, m), 7.08(1H, m), 7.22(1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.34(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, m), 8.31(1H, m).

mp: 119–120°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 57.87; H, 3.70; N, 3.21; S, 7.36; Cl, 8.13; F, 8.72. 実測値: C, 57.90; H, 3.75; N, 3.37; S, 7.51; Cl, 8.20; F, 8.73.

[0326] 実施例19: 3-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0327] [化62]



[0328] 実施例13と同様の方法により、実施例11で得た3-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)し、標記化合物(118mg, 86%)を無色針状晶として得た。

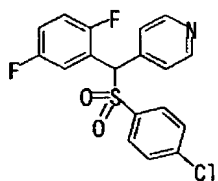
[0329]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.68(1H, s), 6.91–7.07(2H, m), 7.34(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, m), 8.04(1H, m), 8.53(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.59(1H, m).

mp: 130–131°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00. 実測値: C, 56.87; H, 3.16; N, 3.74; S, 8.51; Cl, 9.34; F, 10.00.

[0330] 実施例20: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0331] [化63]



[0332] 参考例18で得た2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール(75mg, 0. 34 mmol)を塩化チオニル(1. 0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(74mg, 0. 51mmol)と炭酸カリウム(281mg, 2. 04mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、4-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジンを含む混合物を得た。

このメタノール(12ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、65時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80ml)を加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製して標記化合物(51mg, 39%)を得た。さらにエタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

[0333]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 64(1H, s), 6. 91-7. 06(2H, m), 7. 40(2H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ), 7. 45(2H, d,  $J=4. 8\text{Hz}$ ), 7. 58(2H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ), 7. 70(1H, s), 8. 61(2H, d,  $J=4. 8\text{Hz}$ ).

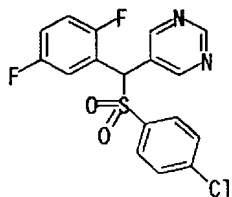
mp: 126-127℃.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56. 92; H, 3. 18; N, 3. 69; S, 8. 44;

Cl, 9. 33;F, 10. 00. 実測値:C, 56. 66;H, 3. 16;N, 3. 83;S, 8. 58;Cl, 9. 32;F, 9. 99.

[0334] 実施例21: 5-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン

[0335] [化64]



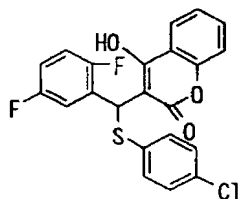
[0336] 実施例13と同様の方法により、実施例12で得た5-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)し、標記化合物(71mg, 87%:収率は参考例12の5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリミジンより2工程)を無色柱状晶として得た。

[0337]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 65(1H, s), 6. 93–7. 10(2H, m), 7. 43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 73(1H, m), 8. 90(2H, s), 9. 21(1H, s). mp: 136–137°C.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 53. 62; H, 2. 91; N, 7. 36; S, 8. 42; Cl, 9. 31; F, 9. 98. 実測値: C, 53. 64; H, 2. 83; N, 7. 44; S, 8. 61; Cl, 9. 34; F, 9. 96.

[0338] 実施例22: 3-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシクロメン-2-オン

[0339] [化65]



[0340] 2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(109  $\mu$ l, 1mmol)、4-ヒドロキシクマリン(162 mg, 1mmol)、4-クロロチオフェノール(144. 6mg, 1mmol)のエタノール(4ml)溶液に室温下、氷酢酸(60mg, 1mmol)とピリジン(80. 5  $\mu$ l, 1mmol)を加えて24時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これを少量のエタノールで洗浄すると標記化合物(345mg, 80%)を白色固体として得た。

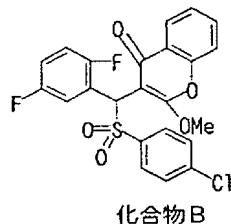
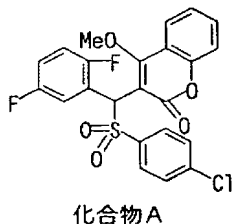
[0341]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 16(1H, s), 6. 95–7. 12(3H, m), 7. 24–7. 27(1H, m), 7. 27(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 32(1H, t,  $J=7. 6\text{Hz}$ ), 7. 43(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 56(1H, m), 7. 94(1H, dd,  $J=1. 6, 7. 6\text{Hz}$ ).

mp: 146–147°C.

MSm/z: 431 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0342] 実施例23: 3-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メトキシクロメン-2-オン(化合物A)および3-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-メトキシクロメン-4-オン(化合物B)

[0343] [化66]



[0344] 3-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシクロメン-2-オン(118mg, 0. 274mmol)のベンゼン-メタノール(10:1)溶液に室温で2Nトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(0. 41ml, 0. 822mmol)を徐々に加え、さらに5分間攪拌した。酢酸を溶液が無色になるまで加えた後に、反応液

を減圧下濃縮した。

これをメタノール(12ml)に溶解し、30%過酸化水素水(6ml)、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加えて、20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)を加えて、これを水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-3:1)で精製して、非極性化合物(22mg, 17%)を針状晶として、また極性化合物(9.0mg, 7%)はヘキサンから固化させて白色固体として得た。非極性化合物はNOE(nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果)実験の結果、メトキシとクロメノンの5位水素との間にNOEが観測された。また、極性化合物ではクロメノンの芳香環上の水素とNOEは観測されず、ジフルオロベンゼン環上の6位水素との間にNOEが観測されたことから、非極性化合物を3-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]- (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メトキシクロメン-2-オン(化合物A)、極性化合物を3-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]- (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-メトキシクロメン-4-オン(化合物B)と構造決定した。

[0345] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.13(3H, s), 6.39(1H, s), 6.88(1H, m), 6.98(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, m), 7.70(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, m), 8.09(1H, m).

mp: 178-179°C.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 57.93; H, 3.17; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97. 実測値: C, 57.59; H, 3.14; S, 6.85; Cl, 7.52; F, 8.01.

[0346] 化合物B

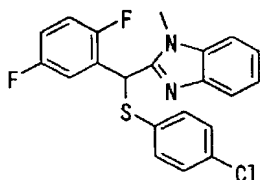
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.23(3H, s), 6.54(1H, s), 6.89(1H, m), 6.96(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.4-7.46(2H, m), 7.63(1H, m), 7.73(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.02(1H, m), 8.14(1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ).

mp: 162-163°C.

FAB-MS: 477.0366 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{O}_5\text{S}$ として、計算値: 477.0375).

[0347] 実施例24: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

[0348] [化67]



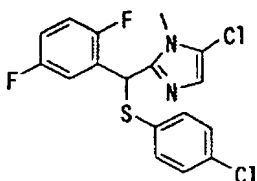
[0349] 参考例13で得た2-[(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (204mg, 0.545mmol) にトリフルオロ酢酸 (2.0ml) を加え、30分間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル (1.0ml) に溶解し、1滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (5.0ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (118mg, 0.82mmol)、炭酸カリウム (451mg, 3.27mmol) を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、標記化合物 (195mg, 89%) を無色油状物質として得た。

[0350]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.67 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.85 (1H, m).

MSm/z: 401 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0351] 実施例25: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール

[0352] [化68]

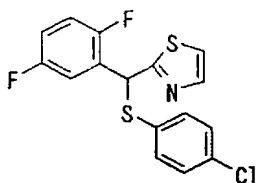


[0353] 参考例14で得た2-[(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール(404mg, 1.13mmol)にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、3時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル(2.0ml)に溶解し、1滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(244mg, 1.69mmol)、炭酸カリウム(936mg, 6.78mmol)を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル(60ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、標記化合物(195mg, 89%)を無色油状物質として得た。

[0354]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.57(3H, s), 5.67(1H, s), 6.89-6.95(2H, m), 6.97(1H, s), 7.20(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.54(1H, m).  $\text{MSm/z}$ : 386( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0355] 実施例26: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]チアゾール

[0356] [化69]



[0357] 参考例15で得た2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]チアゾール(3

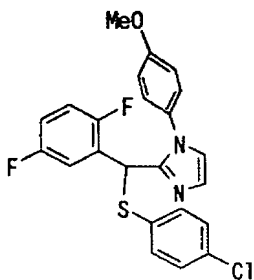
48mg, 1.53mmol)を塩化チオニル(1.5ml)に溶解し、1滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(10.0ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(332mg, 2.3mmol)、炭酸カリウム(845mg, 6.12mmol)を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル(60ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-6:1)で精製して、標記化合物(130mg, 24%)を無色油状物質として得た。

[0358]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04 (1H, s), 6.90–7.06 (2H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15–7.35 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 354 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0359] 実施例27: 2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール

[0360] [化70]



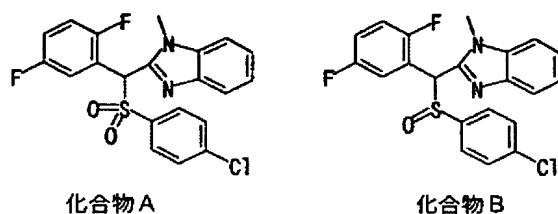
[0361] 参考例16で得た2-[(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール(667mg, 1.6mmol)にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、3時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル(2.0ml)に溶解し、1滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(347mg, 2.4mmol)、炭酸カリ

ウム(1.32g, 9.6mmol)を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル(60ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、エタノールより結晶化して標記化合物(535mg, 75%)を無色針状晶として得た。

[0362]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.81 (1H, m).  
MSm/z: 443 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0363] 実施例28: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(化合物A)および2-[[ (4-クロロフェニル)スルフィニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(化合物B)

[0364] [化71]



[0365] 実施例24で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(190mg, 0.474mmol)のメタノール(12ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、17時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1-4:1)で精製して、非極性化合物(化合物A)(48mg, 23%)を針状晶として、極性化合物(化合物B)(23mg, 12%)を白色固体として得た。

[0366] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.9–7.1 (2H, m), 7.26–7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, m).

mp: 213–214°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$ : 理論値: C, 58.27; H, 3.49; N, 6.47; S, 7.41; Cl, 8.19; F, 8.78. 実測値: C, 58.08; H, 3.62; N, 6.53; S, 7.35; Cl, 8.10; F, 8.74.

[0367] 化合物B

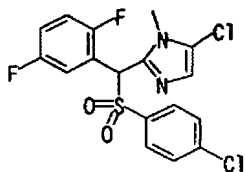
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 5.52 (1/2H, s), 5.57 (1/2H, s), 6.78–7.1 (2H, m), 7.2–7.4 (7H, m), 7.76–7.95 (2H, m).

mp: 130–131°C.

FAB-MS: 477.0646 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$ として、計算値: 477.0640).

[0368] 実施例29: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール

[0369] [化72]



[0370] 実施例25で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール (141mg, 0.37mmol) のメタノール (12ml) 溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60mg) を加え、30%過酸化水素水 (6ml) を加えて、64時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (103mg, 67%) を無色針状晶として得た。

[0371]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.93–7.08 (

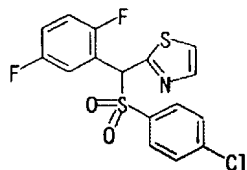
2H, m), 7.03(1H, s), 7.43(4H, s), 7.98(1H, m).

mp:179–180°C.

元素分析:  $C_{17}H_{12}ClF_2N_2O_2S$ :理論値:C, 48.90;H, 2.93;N, 6.71;S, 7.68;Cl, 16.99;F, 9.11. 実測値:C, 48.90;H, 2.93;N, 6.77;S, 7.80;Cl, 17.02;F, 9.19.

[0372] 実施例30: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]チアゾール

[0373] [化73]



[0374] 実施例26で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]チアゾール(124mg, 0.35mmol)のメタノール(6.0ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物(91mg, 67%)を無色柱状晶として得た。

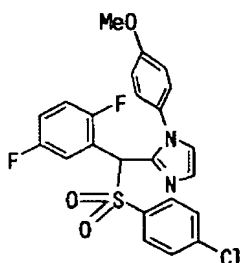
[0375]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.21(1H, s), 6.92–7.08(2H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.45(1H, d,  $J=3.6$ Hz), 7.56(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.86(1H, d,  $J=3.6$ Hz), 7.94(1H, m).

mp:163–164°C.

元素分析:  $C_{16}H_{10}ClF_2NO_2S$ :理論値:C, 49.81;H, 2.61;N, 3.63;S, 16.62;Cl, 9.19;F, 9.85. 実測値:C, 49.98;H, 2.61;N, 3.77;S, 16.60;Cl, 9.25;F, 9.87.

[0376] 実施例31: 2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メキシフェニル)-1H-イミダゾール

[0377] [化74]



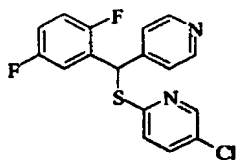
[0378] 実施例27で得た2-[[ (4-クロロフェニル)チオ]-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(118mg, 0. 27mmol)のメタノール(12ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、64時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物(76mg, 60%)を無色針状晶として得た。

[0379]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 89(3H, s), 5. 83(1H, s), 6. 93–7. 05(4H, m), 6. 97(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 01(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 38(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 41(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 15(1H, m).  
mp: 150–151°C.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 58. 13; H, 3. 61; N, 5. 90; S, 6. 75; Cl, 7. 47; F, 8. 00. 実測値: C, 58. 09; H, 3. 51; N, 5. 99; S, 6. 88; Cl, 7. 48; F, 8. 06.

[0380] 実施例32: 5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジル)メチル]チオピリジン

[0381] [化75]



[0382] 参考例18で得た2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール(221mg, 1. 00

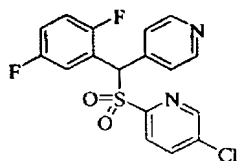
mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.279ml, 2.00 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(0.116ml, 1.50mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、参考例17で得た5-クロロ-2-ピリジンチオール(145mg, 1.00 mmol)、次いで炭酸カリウム(166mg, 1.20mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=17:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(267mg, 0.77mmol, 77%)を黄色固体として得た。

[0383]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.52(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 6.99–7.06(1H, m), 7.48(1H, dd,  $J=8.5, 0.7\text{Hz}$ ), 7.17–7.23(1H, m), 7.34(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 8.33(1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{Hz}$ ), 8.54(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).

MSm/z: 349( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0384] 実施例33: 5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル)スルホニル]ピリジン

[0385] [化76]



[0386] 5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル)チオ]ピリジン(239 mg, 0.68mmol)のメタノール(6ml)溶液に、0℃にてオキシソ(カリウムペルオキシモノサルファートコンパウンド、 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ )(631mg, 1.03mmol)の水(12ml)溶液を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、ジクロロメタンを加え飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル

／ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、得られた固体をヘキサン／ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(67mg, 0.18mmol, 26%)を白色粉末として得た。

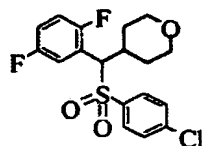
- [0387]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.44(1H, s), 6.96–7.08(2H, m), 7.48(2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.70–7.77(1H, m), 7.79(1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 7.84(1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{Hz}$ ), 8.61(2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.67(1H, dd,  $J=2.2, 0.7\text{Hz}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 53.62; H, 2.91; F, 9.98; N, 7.36; S, 8.42. 実測値: C, 53.55; H, 2.87; F, 10.10; N, 7.40; S, 8.55.

MSm/z: 381 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0388] 実施例34: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロピラン

- [0389] [化77]



- [0390] 参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(200mg, 0.661mmol)およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール(0.13ml, 1.36mmol)をトルエン(10ml)に溶解し、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(330mg, 1.37mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(200mg, 0.829mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(157mg, 0.406mmol, 61%)を白色粉末として得た。

- [0391]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28–1.48(2H, m), 1.71(1H, ddd,  $J=2$

5. 3, 11. 7, 4. 3Hz), 2. 37(1H, brd,  $J=12. 7\text{Hz}$ ), 2. 70–2. 88(1H, m), 3. 40(1H, td,  $J=11. 7, 2. 5\text{Hz}$ ), 3. 50(1H, td,  $J=12. 0, 2. 2\text{Hz}$ ), 3. 91(1H, dm,  $J=11. 2\text{Hz}$ ), 4. 02(1H, dm,  $J=11. 7\text{Hz}$ ), 4. 46(1H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 6. 68–6. 80(1H, m), 6. 88–6. 98(1H, m), 7. 31(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 36–7. 45(1H, m), 7. 49(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ).

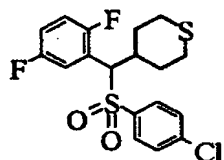
mp: 150–152°C.

MSm/z: 387( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S$ : 理論値: C, 55. 89; H, 4. 43; Cl, 9. 16; F, 9. 82; S, 8. 29. 実測値: C, 55. 64; H, 4. 27; Cl, 9. 41; F, 9. 89; S, 8. 28.

[0392] 実施例35: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン

[0393] [化78]



[0394] 参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(500mg, 1. 65mmol)および参考例19で得たテトラヒドロチオピラン-4-オール(400mg, 3. 38mmol)をトルエン(20ml)に溶解し、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(800mg, 3. 31mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(400mg, 1. 66mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=15:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテル混合液にて洗浄し、標記化合物(404mg, 1. 00mmol, 61%)を白色粉末として得た。

[0395]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47(1H, ddd,  $J=23. 4, 10. 0, 3. 3\text{Hz}$ ), 1. 68(1H, ddd,  $J=25. 0, 11. 4, 3. 3\text{Hz}$ ), 2. 13(1H, dm,  $J=11. 4\text{Hz}$ ), 2.

5.0–2.78 (5H, m), 2.82 (1H, td,  $J=12.8, 2.6$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.72–6.82 (1H, m), 6.90–7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40–7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

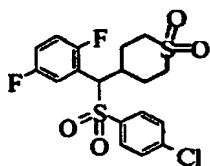
mp: 150–152°C.

MSm/z: 403 ( $M^+ + H$ ).

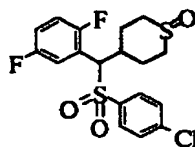
元素分析:  $C_{18}H_{17}ClF_2O_2S_2$ : 理論値: C, 53.66; H, 4.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 15.92. 実測値: C, 53.52; H, 4.21; Cl, 9.00; F, 9.54; S, 15.88.

[0396] 実施例36: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド(化合物A) および 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン-1-オキシド(化合物B(異性体A) および 化合物B(異性体B))

[0397] [化79]



化合物A



化合物B

[0398] 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン (360mg, 0.893mmol) をジクロロメタン (15ml) に溶解した後、氷冷下にて3-クロロ過安息香酸 (320mg, 1.85mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物A (187mg, 0.430mmol, 48%) を白色粉末として得た。さらに、ジクロロメタン:メタノール=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物B (異性体A) および標記化合物B (異性体B) の混合物を白色固体として得た。得られた

混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=80:1)にて分離精製した後、得られた白色固体をそれぞれジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物B(異性体A)(低極性)(78mg, 0.19mmol, 21%)を白色粉末として、標記化合物B(異性体B)(高極性)(69mg, 0.17mmol, 19%)を白色粉末として得た。

[0399] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85–2.00(1H, m), 2.18–2.35(2H, m), 2.68–2.91(2H, m), 2.98–3.10(2H, m), 3.10–3.28(2H, m), 4.54(1H, brd,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.74–6.90(1H, m), 6.94–7.06(1H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.35–7.55(1H, m), 7.49(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).  
mp: 245–248°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 理論値: C, 49.71; H, 3.94; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 14.75. 実測値: C, 49.38; H, 3.87; Cl, 8.50; F, 8.86; S, 14.62.

[0400] 化合物B(異性体A)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76(1H, brd,  $J=13.4\text{Hz}$ ), 2.18(1H, dd,  $J=25.4, 12.5\text{Hz}$ ), 2.32–2.70(4H, m), 2.74–2.90(1H, m), 2.98(1H, dm,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 3.09(1H, dm,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.53(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.72–6.86(1H, m), 6.90–7.02(1H, m), 7.32(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.40–7.60(1H, m), 7.49(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).  
mp: 255–256°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 理論値: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. 実測値: C, 51.51; H, 4.04; Cl, 8.69; F, 9.15; S, 15.20.

[0401] 化合物B(異性体B)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(1H, ddm,  $J=22.3, 11.7\text{Hz}$ ), 1.92(1H, ddm,  $J=11.7, 11.0\text{Hz}$ ), 2.14–2.27(1H, m), 2.66(1H, td,  $J=12.2, 2.7\text{Hz}$ ), 2.70–2.90(3H, m), 3.10–3.24(1H, m), 3.32–3.44(1H, m), 4.49(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.72–6.85(1H, m), 6.90–7.02(1H, m), 7.32(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.34–7.50(1H, m), 7.48(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

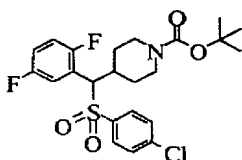
).

mp:184–187°C.

元素分析:  $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$ : 理論値: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. 実測値: C, 51.82; H, 4.23; Cl, 8.42; F, 9.12; S, 15.07.

[0402] 実施例37: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-ピペリジンカルボン酸t-ブチル

[0403] [化80]



[0404] 参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(1.25g, 4.13mmol)および4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸t-ブチル(1.70g, 8.44mmol)をトルエン(50ml)に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(2.00g, 8.29mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(1.68g, 3.46mmol, 84%)を白色粉末として得た。

[0405]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.10–1.25(1H, m), 1.40–1.70(2H, m), 1.44(9H, s), 2.30–2.50(1H, m), 2.60–2.95(3H, m), 4.00–4.25(2H, m), 4.45(1H, d,  $J=7.8$ Hz), 6.69–6.80(1H, m), 6.88–6.98(1H, m), 7.31(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.35–7.50(1H, m), 7.49(2H, d,  $J=8.6$ Hz).

mp:193–196°C.

元素分析:  $C_{23}H_{26}ClF_2NO_4S$ : 理論値: C, 56.84; H, 5.39; Cl, 7.30; F, 7.82; N, 2.88; S, 6.60. 実測値: C, 56.41; H, 5.43; Cl, 7.77; F, 7.61; N, 2.99; S, 6.58.

[0406] 実施例38: 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]  
ピペリジン塩酸塩

[0407] [化81]



[0408] 4-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-ピペリジンカルボン酸t-ブチル(1. 56g, 3. 21mmol)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸(5. 0ml)を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン(10ml)および1規定塩酸エタノール溶液(10ml)を加えた後、減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(1. 36g, 3. 12mmol, 97%)を白色粉末として得た。

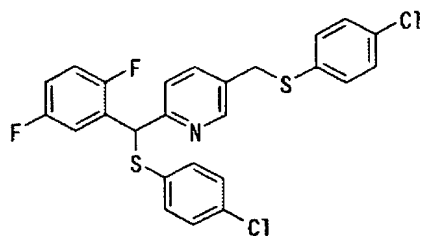
[0409]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 38–1. 52(1H, m), 1. 70–1. 92(2H, m), 2. 73(1H, brd,  $J=14. 2\text{Hz}$ ), 2. 86–3. 00(1H, m), 3. 05(1H, td,  $J=12. 9, 3. 1\text{Hz}$ ), 3. 13(1H, td,  $J=13. 1, 3. 1\text{Hz}$ ), 3. 30–3. 40(1H, m), 3. 48(1H, dm,  $J=13. 0\text{Hz}$ ), 4. 72(1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 6. 82–6. 98(1H, m), 7. 04–7. 12(1H, m), 7. 40–7. 55(1H, m), 7. 44(2H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 57(2H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ).

mp: 184–190°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0. 75\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 49. 61; H, 4. 74; Cl, 16. 27; F, 8. 72; N, 3. 21; S, 7. 36. 実測値: C, 49. 57; H, 4. 75; Cl, 15. 79; F, 9. 16; N, 3. 34; S, 7. 25.

[0410] 実施例39: 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン

[0411] [化82]



[0412] 水素化ホウ素ナトリウム(33mg, 0.88mmol)のエタノール(15ml)懸濁液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、攪拌しながら徐々に参考例21で得た[6-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イル]メチル=アセタート(510mg, 1.75mmol)のエタノール溶液(10ml)を加えた。30分間攪拌した後に、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで放置した。これを酢酸エチル(100ml)で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン(30ml)に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン(270 $\mu\text{l}$ )、メタンスルホニル=クロリド(270 $\mu\text{l}$ )を加えた。これを室温で3日間攪拌した。水を加えた後に酢酸エチル(60ml)で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。この残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(751mg, 5.3mmol)と炭酸カリウム(718mg, 5.2mmol)を窒素雰囲気下加えて $60^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(80ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(237mg, 27%)を白色固体として得た。

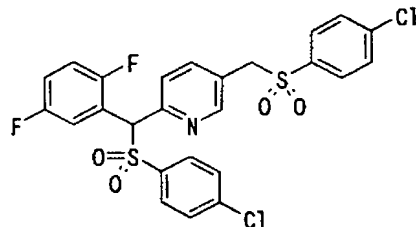
[0413]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99(2H, s), 5.81(1H, s), 6.90(2H, m), 7.15(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(4H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, m), 7.49(1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.38(1H, br).

mp:  $87-88^{\circ}\text{C}$ .

[0414] 実施例40: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]

5-[(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン

[0415] [化83]



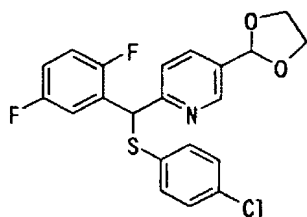
[0416] 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン(75mg, 0.15mmol)のメタノール(6.0ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、22時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、これを水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に減圧下溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2%MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製して標記化合物(70mg, 62%)を無色針状晶として得た。

[0417] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.29(2H, s), 5.91(1H, s), 6.90-7.08(2H, m), 7.39(2H, dd, J=1.6, 6.8Hz), 7.45(2H, dd, J=1.6, 6.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 7.91(1H, m), 8.23(1H, s).  
mp: 186-187°C.

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 理論値: C, 52.82; H, 3.01; N, 2.46; S, 11.28; Cl, 12.47; F, 6.68. 実測値: C, 52.88; H, 3.10; N, 2.63; S, 11.38; Cl, 12.40; F, 6.83.

[0418] 実施例41: 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0419] [化84]



[0420] 窒素雰囲気下、参考例22で得た2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(1. 52g, 5. 2mmol)の塩化メチレン溶液(30ml)に氷冷下にトリエチルアミン(1. 08ml, 7. 8mmol)、メタンスルホニルクロリド(0. 52ml, 6. 8mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後に、エーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶液を減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、クロロベンゼンチオール(901mg, 6. 2mmol)、炭酸カリウム(1. 08g, 7. 8mmol)を加えて60℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、エーテルで希釈して溶液を水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標記化合物(1. 56g, 71%)を無色針状晶として得た。

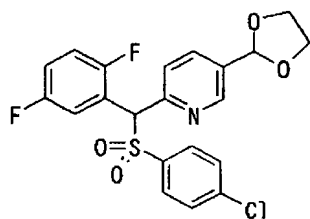
[0421]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 0-4. 15(4H, m), 5. 84(1H, s), 5. 92(1H, s), 6. 85-6. 96(2H, m), 7. 19(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 25(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 43(1H, d,  $J=8. 0\text{Hz}$ ), 7. 43(1H, m), 7. 77(1H, dd,  $J=2. 0, 8. 0\text{Hz}$ ), 8. 70(1H, d,  $J=2. 0\text{Hz}$ ).

mp: 70-73℃.

MSm/z: 420 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0422] 実施例42: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0423] [化85]



[0424] 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (1. 54g, 3. 67mmol) のメタノール (30ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (150mg) を加え、30% 過酸化水素水 (15ml) を加えて、24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (1. 22g, 74%) を無色針状晶として得た。

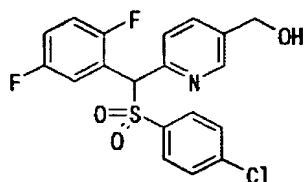
[0425]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 02-4. 10 (4H, m), 5. 85 (1H, s), 5. 97 (1H, s), 6. 91 (1H, m), 6. 96 (1H, m), 7. 38 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 53 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 63 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7. 82 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 94 (1H, m), 8. 67 (1H, br-s).

mp: 167-168°C.

FAB-MS: 452. 0544 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_5\text{S}$  として、計算値: 452. 0535).

[0426] 実施例43: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン

[0427] [化86]



[0428] 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (295mg, 0. 54mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (30ml) に1規定塩酸 (30ml) を加えて室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチルに

て抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をエタノール(10ml)に溶解して氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(10mg, 0.27 mmol)を加えて1時間攪拌した。水を加え、混合液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製して標記化合物(205mg, 93%)を針状晶として得た。

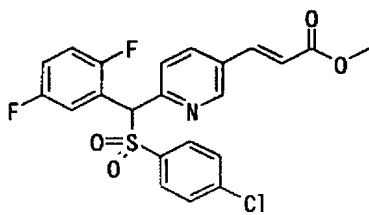
[0429]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.74(2H, s), 5.94(1H, s), 6.91(1H, m), 6.99(1H, m), 7.38(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.98(1H, m), 8.58(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

mp: 151–152°C.

FAB-MS: 410.0444 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ として、計算値: 410.0429).

[0430] 実施例44: 3-[6-[4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル

[0431] [化87]



[0432] 実施例42で得た2-[4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(212mg, 0.47mmol)の1,4-ジオキサン溶液(10ml)に1規定塩酸(10ml)を加えて室温で19時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解して窒素雰囲気下、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(188mg, 0.56mmol)を加えて17時間攪拌した。反応溶液を減圧

下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して標記化合物（187mg, 86%）を針状晶として得た。

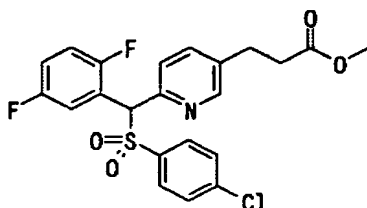
[0433]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3. 80 (3H, s), 5. 94 (1H, s), 6. 50 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6. 91 (1H, m), 6. 99 (1H, m), 7. 38 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 63 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 63 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7. 84 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7. 98 (1H, m), 8. 70 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

mp: 145–146°C.

MSm/z: 464 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0434] 実施例45: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル

[0435] [化88]



[0436] 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル (160mg, 0. 34mmol) をエタノール (15ml) に溶解し、パラジウム炭素 (30mg) を加えて1気圧の水素雰囲気下で24時間激しく攪拌した。反応液をろ過した後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して標記化合物 (94mg, 58%) を針状晶として得た。

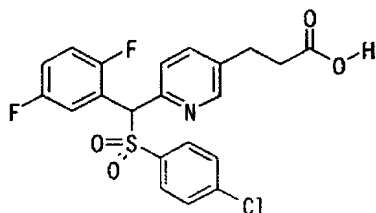
[0437]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 63 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2. 95 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3. 65 (3H, s), 5. 89 (1H, s), 6. 90 (1H, m), 6. 97 (1H, m), 7. 36 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 53 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 55 (2H, m), 8. 00 (1H, m), 8. 45 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

mp: 121–123°C.

MSm/z: 466 ( $M^+ + H$ ).

[0438] 実施例46: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸

[0439] [化89]



[0440] 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル(92mg, 0.20mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、水酸化リチウム(23mg, 0.5mmol)の水溶液(3ml)を加えて2時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素ナトリウムを加えた後に、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをエタノールより結晶化して標記化合物(67mg, 75%)を針状晶として得た。

[0441]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.69(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.96(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.92(1H, s), 6.90(1H, m), 6.98(1H, m), 7.36(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56(2H, m), 7.99(1H, m), 8.47(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

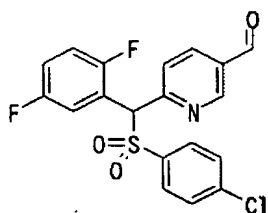
mp: 158–160°C.

MSm/z: 452 ( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 55.82; H, 3.57; N, 3.10; S, 7.10; Cl, 7.85; F, 8.41. 実測値: C, 55.70; H, 3.75; N, 3.19; S, 7.12; Cl, 8.64; F, 8.11.

[0442] 実施例47: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド

[0443] [化90]

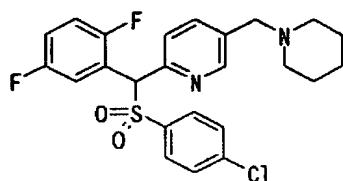


[0444] 実施例42で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(602mg, 1. 3mmol)の1, 4-ジオキサン溶液(30ml)に1規定塩酸(30ml)を加えて室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標記化合物(530mg, 98%)を針状晶として得た。

[0445]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 01 (1H, s), 6. 94 (1H, m), 7. 01 (1H, m), 7. 40 (2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 54 (2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 81 (1H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 97 (1H, m), 8. 20 (1H, dd,  $J=2. 0, 8. 4\text{Hz}$ ), 9. 05 (1H, d,  $J=2. 0\text{Hz}$ ), 10. 12 (1H, s).

[0446] 実施例48: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン

[0447] [化91]



[0448] [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(82mg, 0. 2mmol)とピペリジン(40  $\mu\text{l}$ , 0. 4mmol)の塩化メチレン溶液(5ml)に室温で酢酸(23  $\mu\text{l}$ , 0. 4mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(85mg, 0. 4mmol)を加えて、3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反

応を停止した後に、酢酸エチル(80ml)で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物(89mg, 93%)を得た。

[0449]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5–1.6 (6H, m), 2.3–2.4 (4H, m), 3.45 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, m), 7.7 (1H, br), 8.02 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

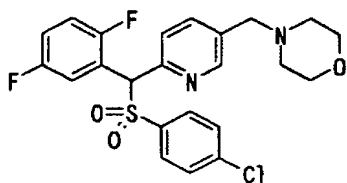
mp: 113–114°C.

MSm/z: 477 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 60.44; H, 4.86; N, 5.87; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97. 実測値: C, 59.87; H, 4.81; N, 5.83; S, 6.87; Cl, 7.55; F, 8.02.

[0450] 実施例49: 4-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]モルホリン

[0451] [化92]



[0452] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(82mg, 0.2mmol)とモルホリン(35  $\mu\text{l}$ , 0.4mmol)の塩化メチレン溶液(5ml)に室温で酢酸(23  $\mu\text{l}$ , 0.4mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(85mg, 0.4mmol)を加えて、3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル(80ml)で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物(90mg, 94%)を得た。

[0453]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.4 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.6 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, br-d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

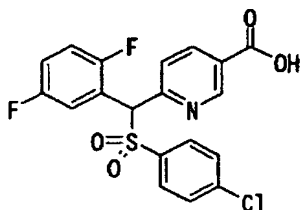
mp: 120–121°C.

MSm/z: 479 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 57.68; H, 4.42; N, 5.85; S, 6.70; Cl, 7.40; F, 7.93. 実測値: C, 57.41; H, 4.43; N, 5.90; S, 6.82; Cl, 7.52; F, 7.91.

[0454] 実施例50: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸

[0455] [化93]



[0456] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(110mg, 0.27mmol)のt-ブタノール溶液(3.0ml)に2-メチル-2-ブテン(143  $\mu\text{l}$ , 1.35mmol)を加えた。この懸濁液にリン酸二水素ナトリウム(32.4mg, 0.27mmol)の水溶液(0.6ml)を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム(98mg, 1.08mmol)を加えて、2時間攪拌した。反応液に水(30ml)と酢酸(1ml)を加えて、これを酢酸エチル(100ml)にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後に、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物(71mg, 62%)を無色針状晶として得た。

[0457]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.03 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, m), 8.35 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=2.0$ ).

0Hz).

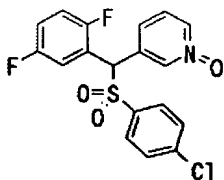
mp:>230°C.

MSm/z:424(M<sup>+</sup>+H).

元素分析:C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S:理論値:C, 53.84;H, 2.85;N, 3.30;S, 7.57;Cl, 8.37;F, 8.97. 実測値:C, 53.47;H, 2.81;N, 3.46;S, 7.65;Cl, 8.49;F, 9.00.

[0458] 実施例51:3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-N-オキシド

[0459] [化94]



[0460] 実施例19で得た3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(162mg, 0.427mmol)の塩化メチレン(15ml)に、3-クロロ過安息香酸(81mg, 0.47mmol)を加えて24時間攪拌した。反応液をエーテル(60ml)で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し標記化合物(68mg, 40%)を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

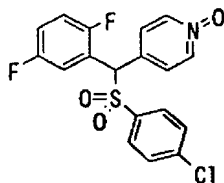
[0461] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:5.58(1H, s), 6.95(1H, m), 7.03(1H, m), 7.29(1H, dd, J=6.6, 8.0Hz), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, m), 8.10(1H, d, J=6.6Hz), 8.29(1H, s).

mp:183-184°C.

元素分析:C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S:理論値:C, 54.62;H, 3.06;N, 3.54;S, 8.10;Cl, 8.96;F, 9.60. 実測値:C, 54.19;H, 2.99;N, 3.67;S, 8.27;Cl, 8.92;F, 9.53.

[0462] 実施例52: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]  
ピリジン-N-オキシド

[0463] [化95]



[0464] 実施例20で得た4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(221mg, 0. 58mmol)の塩化メチレン(20ml)に、3-クロロ過安息香酸(100mg, 0. 58mmol)を加えて20時間攪拌した。反応液をエーテル(60ml)で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し標記化合物(183mg, 80%)を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

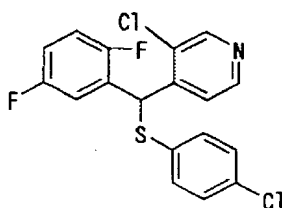
[0465]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 62(1H, s), 6. 97(1H, m), 7. 06(1H, m), 7. 42(2H, d,  $J=7. 2\text{Hz}$ ), 7. 44(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 60(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 68(1H, m), 8. 17(2H, d,  $J=7. 2\text{Hz}$ ).

mp: 211–212°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 54. 62; H, 3. 06; N, 3. 54; S, 8. 10; Cl, 8. 96; F, 9. 60. 実測値: C, 54. 19; H, 2. 92; N, 3. 65; S, 8. 26; Cl, 8. 99; F, 9. 61.

[0466] 実施例53: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]  
ピリジン

[0467] [化96]



[0468] 参考例23で得た3-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(511mg, 2.0mmol)を塩化チオニル(3.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(375mg, 2.6mmol)と炭酸カリウム(414mg, 3mmol)を窒素雰囲気下加えて60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(60ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)に付し、標記化合物(196mg, 26%)を固体として得た。

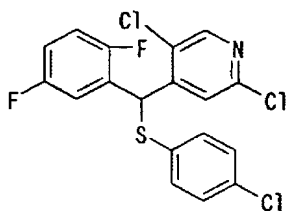
[0469]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.07(1H, s), 6.95–7.08(2H, m), 7.18(1H, m), 7.23(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.51(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s).

mp: 70–72℃.

MSm/z: 382( $\text{M}^+ + 1$ ).

[0470] 実施例54: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0471] [化97]



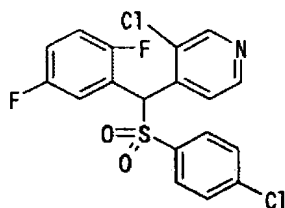
[0472] 参考例24で得た2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(580mg, 2. 0mmol)を塩化チオニル(3. 0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(375mg, 2. 6mmol)と炭酸カリウム(414mg, 3mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(60ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=10:1)に付し、標記化合物(484mg, 58%)を固体として得た。

[0473]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 96(1H, s), 6. 95–7. 04(2H, m), 7. 01(1H, m), 7. 23(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 26(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 54(1H, s), 8. 33(1H, s). mp: 128–129℃.

MSm/z: 416( $\text{M}^+ + 1$ ).

[0474] 実施例55: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0475] [化98]



[0476] 実施例53で得た3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(122mg, 0. 32mmol)のメタノール(12ml)溶液に、セモリブデ

ン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物(103mg, 78%)を無色針状晶として得た。

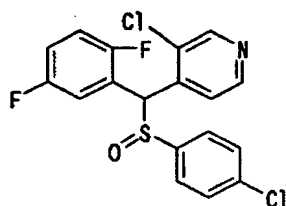
[0477]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23(1H, s), 6.94(1H, m), 7.06(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.53(1H, m), 7.59(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s), 8.60(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

mp: 160–161°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52.19; H, 2.68; N, 3.38; S, 7.74; Cl, 17.12; F, 9.17. 実測値: C, 52.17; H, 2.69; N, 3.44; S, 7.96; Cl, 17.12; F, 9.00.

[0478] 実施例56: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルフィニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0479] [化99]



[0480] 実施例53で得た3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(75mg, 0.20mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(33mg, 0.20mmol)を加え、氷冷下3時間攪拌した。エーテル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(48mg, 60%)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。

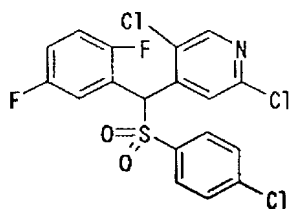
[0481]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.53(1/2H, s), 5.66(1/2H, s), 6.83(1/2H, s), 6.95–7.08(3/2H, m), 7.23(1/2H, m), 7.25(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,

$J=8.4\text{Hz}$ ),  $7.37(1/2\text{H}, \text{m})$ ,  $7.76(1/2\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz})$ ,  $7.98(1/2\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz})$ ,  $8.47(1/2\text{H}, \text{s})$ ,  $8.56(1/2\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz})$ ,  $8.60(1/2\text{H}, \text{s})$ ,  $8.61(1/2\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz})$ .

FAB-MS: 397.9992 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NOS}$ として、計算値: 397.9985).

[0482] 実施例57: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン0.5水和物

[0483] [化100]



[0484] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (60mg, 0.14mmol) の塩化メチレン (3.0ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (62mg, 0.36mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。エーテル (80ml) で希釈した後に、溶液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) により精製して、ヘキサンから結晶化して標記化合物 (55mg, 88%) を得た。

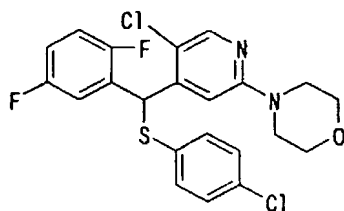
[0485]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, s).

mp: 147–148°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ , 0.5  $\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 47.23; H, 2.42; N, 3.06; S, 7.01; Cl, 23.24; F, 8.30. 実測値: C, 47.25; H, 2.24; N, 3.21; S, 7.19; Cl, 23.25; F, 8.32.

[0486] 実施例58: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

[0487] [化101]



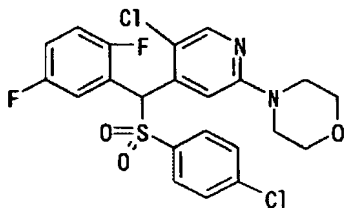
[0488] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(100mg, 0. 24mmol)とモルホリン(200  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 0ml)溶液を窒素雰囲気下100℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製して、標記化合物(100mg, 89%)を油状物質として得た。

[0489]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 48(4H, m), 3. 82(4H, m), 6. 00(1H, s), 6. 94(1H, s), 6. 94–7. 04(2H, m), 7. 09(1H, m), 7. 23(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 24(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8. 12(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 467 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0490] 実施例59: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

[0491] [化102]



[0492] 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン(90mg, 0. 19mmol)のメタノール(12ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(60mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄し

た。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、エタノールから結晶化して、標記化合物（80mg，83%）を無色針状晶として得た。

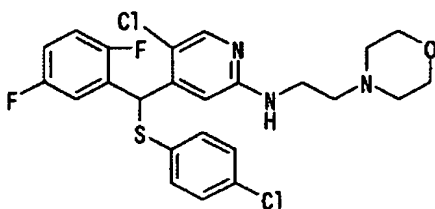
[0493]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.54 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

mp: 180–181°C.

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 52.92; H, 3.63; N, 5.61; S, 6.42; Cl, 14.20; F, 7.61. 実測値: C, 52.68; H, 3.56; N, 5.69; S, 6.70; Cl, 14.32; F, 7.97.

[0494] 実施例60: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン

[0495] [化103]



[0496] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン（100mg，0.24mmol）と4-(2-アミノエチル)モルホリン（200  $\mu\text{l}$ ）の1,4-ジオキサン（1.0ml）溶液を窒素雰囲気下100°Cで2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル（40ml）で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール／クロロホルム）により精製して、標記化合物（12mg，10%）を油状物質として得た。

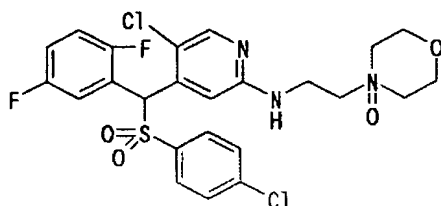
[0497]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.42 (4H, m), 2.54 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.27 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.67 (4H, m), 5.12 (br, 1H), 5.90 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.86–7.0 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7

. 16 (2H, d, J=8.4Hz), 7.95 (1H, s).

MSm/z: 510 ( $M^+ + H$ ).

[0498] 実施例61: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド

[0499] [化104]



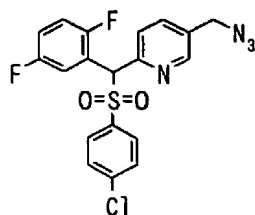
[0500] 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン(11mg, 0.032mmol)のメタノール(12ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(10mg)を加え、30%過酸化水素水(1ml)を加えて、8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(3%メタノール、3%*t*-ブチルアミン/クロロホルム溶液)により精製し、標記化合物(5.0mg, 42%)を得た。

[0501]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.2-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, s).

FAB-MS: 558.0837 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ として、計算値: 558.0833).

[0502] 実施例62: 5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[0503] [化105]



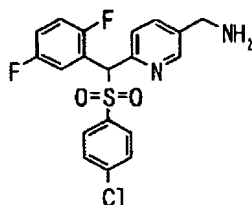
[0504] 実施例43で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン(471mg, 1.15mmol)を四塩化炭素(4ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(16ml)の混合液に溶解し、アジ化ナトリウム(112mg, 1.72mmol)、トリフェニルホスフィン(451mg, 1.72mmol)を加え90℃にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(244mg, 0.561mmol, 49%)を無色無定形物質として得た。

[0505]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.42(2H, s), 5.96(1H, s), 6.94(1H, m), 6.99–7.05(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72(1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 8.02(1H, m), 8.57(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 435 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0506] 実施例63: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン

[0507] [化106]



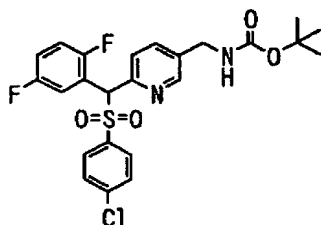
[0508] アルゴン雰囲気下、5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(77mg, 0.177mmol)、パラジウム炭素(14mg)、および酢酸エチル(2ml)をエタノール(10ml)に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で50分間攪拌した。反応混合液をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(28mg, 0.0685mmol, 39%)を白色粉末として得た。

[0509]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84(2H, brs), 3.92(2H, s), 5.94(1H, s), 6.92(1H, m), 7.03–6.98(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.01(1H, m), 8.57(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 409( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0510] 実施例64: 「[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル」カルバミン酸t-ブチル

[0511] [化107]



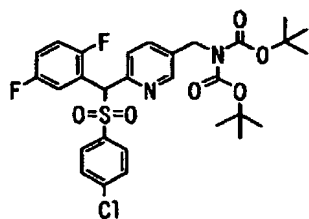
[0512] 実施例62で得た5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(230mg, 0.529mmol)およびパラジウム炭素(46

mg)を、酢酸エチル(15ml)およびエタノール(15ml)の混合液に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で45分間攪拌した。反応混合物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解した後、トリエチルアミン(70  $\mu$ l, 0.499mmol)、ジ-*t*-ブチルカルボナート(174mg, 0.996mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(78mg, 0.153mmol, 37%)を無色無定形物質として得た。

- [0513]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 4.34(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.91(1H, brs), 5.93(1H, s), 6.91(1H, m), 6.98–7.04(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=7.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.99(1H, m), 8.53(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 509 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0514] 実施例65: 「6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル」メチル-N-(*t*-ブトキシカルボニル)カルバミン酸-*t*-ブチル

- [0515] [化108]



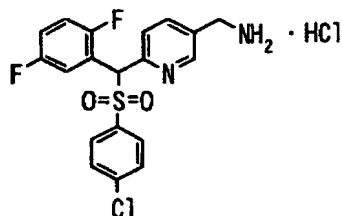
- [0516] 窒素雰囲気下、実施例43で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン(178mg, 0.435mmol)、ジ-*t*-ブチルイミノジカルボキシレート(142mg, 0.653mmol)、トリフェニルホスフィン(171mg, 0.653mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(128  $\mu$ l, 0.653mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュ

ュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(78mg, 0.128mmol, 32%)を無色油状物質として得た。

- [0517]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48(18H, s), 4.78(2H, s), 5.94(1H, s), 6.93(1H, td,  $J=9.0, 4.4\text{Hz}$ ), 6.98–7.04(1H, m), 7.38(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=8.1, 2.4\text{Hz}$ ), 7.96–8.00(1H, m), 8.57(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 609 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0518] 実施例66: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン塩酸塩

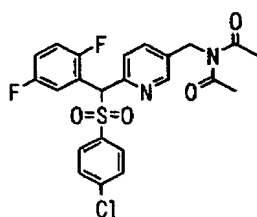
- [0519] [化109]



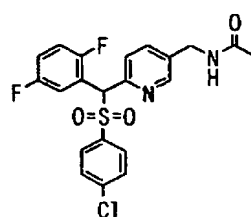
- [0520] [[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-N-(*t*-ブトキシカルボニル)カルバミン酸*t*-ブチル(70mg, 0.115mmol)のエタノール(2ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え減圧濃縮して、標記化合物(51mg, 0.115mmol, 100%)を白色粉末として得た。
- [0521]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.18(2H, s), 6.22(1H, s), 7.03(1H, td,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 7.11–7.17(1H, m), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.64(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.92(1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 8.05–8.09(1H, m), 8.71(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ). 元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ : 理論値: C, 51.25; H, 3.62; Cl, 15.92; F, 8.53; N, 6.29. 実測値: C, 51.11; H, 3.57; Cl, 15.50; F, 8.39; N, 5.83.
- [0522] 実施例67: N-アセチル-N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオ

ロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]アセトアミド(化合物A)およびN-[[6-  
[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル  
]メチル]アセトアミド(化合物B)

[0523] [化110]



化合物A



化合物B

[0524] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(40mg, 0.0978mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、N-メチルモルホリン(26  $\mu$ l, 0.234mmol)、アセチルクロリド(16  $\mu$ l, 0.234mmol)を氷冷下に加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物A(低極性化合物)(15mg, 0.0304mmol, 40%)を白色粉末として、標記化合物B(高極性化合物)(12mg, 0.0266mmol, 27%)を白色粉末として得た。

[0525] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43(6H, s), 4.96(2H, s), 5.93(1H, s), 6.91(1H, m), 6.98–7.03(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.54–7.61(2H, m), 7.55(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.02(1H, m), 8.51(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

mp: 60–64°C

MSm/z: 493( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0526] 化合物B

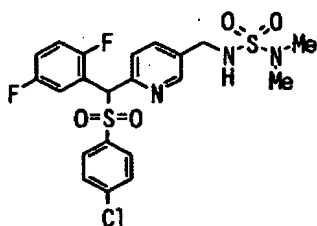
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 and 2.04 (3H, rotamers), 4.42–4.50 (2H, m), 5.89 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.92 (1H, td,  $J=9.1, 4.4\text{Hz}$ ), 6.97–7.02 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.98–8.03 (1H, m), 8.54 (1H, s).

mp: 177–178°C

MSm/z: 451 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0527] 実施例68: N-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-N',N'-ジメチルスルファミド

[0528] [化111]



[0529] 実施例66で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン塩酸塩(60mg, 0.135mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、N-メチルモルホリン(180  $\mu\text{l}$ , 1.62mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg, 0.0819mmol)およびN,N-ジメチルスルファモイルクロリド(66  $\mu\text{l}$ , 0.609mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(48mg, 0.0930mmol, 70%)を白色粉末として得た。

[0530]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76 (6H, s), 4.29 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.43 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

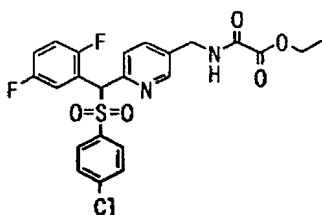
1Hz), 7.79(1H, dd, J=8.1, 2.5Hz), 8.02(1H, m), 8.61(1H, d, J=2.5Hz).

mp:177–178°C.

MSm/z:516(M<sup>+</sup>+H).

[0531] 実施例69: 2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミノ]-2-オキシ酢酸エチル

[0532] [化112]



[0533] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(30mg, 0.0734mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液に、N-メチルモルホリン(10μl, 0.0881mmol)およびクロログリオキシル酸エチル(9μl, 0.0807mmol)を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(28mg, 0.0550mmol, 76%)を白色粉末として得た。

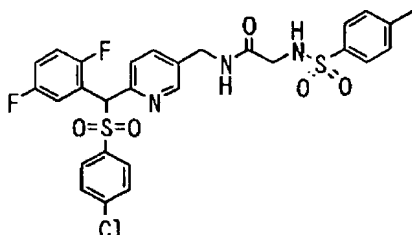
[0534] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 4.55(2H, d, J=5.9Hz), 5.94(1H, s), 6.89–6.94(1H, m), 6.98–7.05(1H, m), 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.56(2H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, brs), 7.62(1H, d, J=8.1Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.97–8.03(1H, m), 8.58(1H, s).

mp:193–194°C.

MSm/z:509(M<sup>+</sup>+H).

[0535] 実施例70: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-2-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)アセトアミド

[0536] [化113]



[0537] 実施例66で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン塩酸塩(40mg, 0.0898mmol)のジクロロメタン(6ml)溶液に、トリエチルアミン(45  $\mu$ l, 0.324mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0.0449mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21mg, 0.108mmol)およびN-p-トシルグリシン(25mg, 0.108mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2.3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(41mg, 0.0661mmol, 73%)を白色粉末として得た。

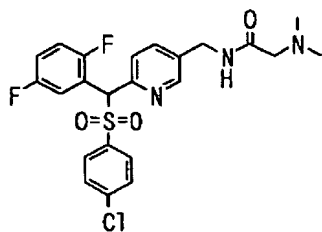
[0538]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44(3H, s), 3.59(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.44(2H, dd,  $J=6.1, 2.8\text{Hz}$ ), 5.42(1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.95(1H, s), 6.91(1H, m), 6.96-7.03(2H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.66(1H, dd,  $J=8.1, 2.4\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01(1H, m), 8.49(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

mp: 217-218°C.

MSm/z: 620( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0539] 実施例71: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-2-ジメチルアミノアセトアミド

[0540] [化114]



[0541] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(30mg, 0.0734mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(12 $\mu$ l, 0.0881mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0.0367mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(17mg, 0.0881mmol)およびN、N-ジメチルグリシン(9mg, 0.0881mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:4溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(21mg, 0.0425mmol, 58%)を白色粉末として得た。

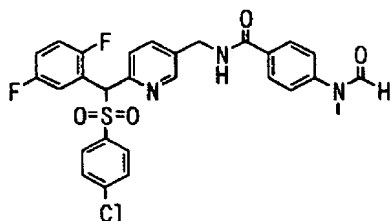
[0542]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30(6H, s), 3.01(2H, s), 4.50(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.93(1H, s), 6.91(1H, m), 6.98–7.04(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62(1H, brs), 7.69(1H, dd,  $J=8.1, 2.4\text{Hz}$ ), 8.02(1H, m), 8.56(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

mp: 177–179°C.

MSm/z: 494( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0543] 実施例72: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(ホルミルメチルアミノ)ベンズアミド

[0544] [化115]



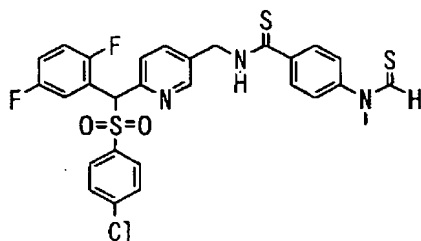
[0545] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(50mg, 0.122mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(21  $\mu$ l, 0.147mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(7mg, 0.0610mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(28mg, 0.147mmol)およびN-ホルミル-4-(メチルアミノ)安息香酸(26mg, 0.147mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:7溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(60mg, 0.105mmol, 87%)を無色無定形物質として得た。

[0546]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35(3H, s), 4.67-4.71(2H, m), 5.94(1H, s), 6.53(1H, brs), 6.90(1H, m), 6.97-7.03(1H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03(1H, m), 8.61(1H, s), 8.64(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

MSm/z: 570( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0547] 実施例73: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(メチルチオホルミルアミノ)チオベンズアミド

[0548] [化116]

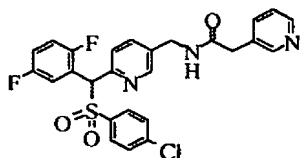


[0549] アルゴン雰囲気下、N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(ホルミルメチルアミノ)ベンズアミド(46 mg, 0.0807mmol)のトルエン(5ml)溶液にローソン試薬(69mg, 0.169mmol)を加えた後、12時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(40mg, 0.0664mmol, 83%)を黄色無定形物質として得た。

[0550]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72(3H, s), 5.08(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 5.92(1H, s), 6.89(1H, td,  $J=9.0, 4.4\text{Hz}$ ), 6.98–7.05(1H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.87(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.02–8.06(1H, m), 8.20(1H, brs), 8.62(1H, s), 9.70(1H, s).  
MSm/z: 602( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0551] 実施例74: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド

[0552] [化117]



[0553] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(30mg, 0.073mmol)、3-ピリジル酢酸塩酸

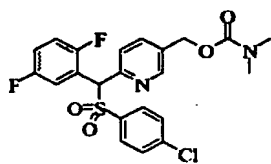
塩(16mg, 0.092mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(5mg, 0.04mmol)、およびトリエチルアミン(0.025ml, 0.18mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(17mg, 0.089mmol)を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水(0.1ml)を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=30:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、標記化合物(35mg, 0.066mmol, 90%)を白色粉末として得た。

[0554]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.59(2H, s), 4.45(2H, dd,  $J=5.9, 1.5$  Hz), 5.92(1H, s), 5.96–6.10(1H, m), 6.86–6.98(1H, m), 6.99–7.05(1H, m), 7.24–7.35(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.55–7.60(3H, m), 7.60–7.71(2H, m), 7.96–8.06(1H, m), 8.50(2H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.55(1H, d,  $J=4.8, 1.6$ Hz).

MSm/z: 528( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0555] 実施例75: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=ジメチルカルバマート

[0556] [化118]



[0557] 実施例43で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシルメチル)ピリジン(20mg, 0.049mmol)のジクロロメタン(0.3ml)溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン(0.011ml, 0.10mmol)、次いでクロロギ酸p-ニトロフェニル(15mg, 0.074mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに反応混合物に0℃にてN-メチルモルホリン(0.033ml, 0.30mmol)、次いでクロロギ酸p-ニトロフェニル(15mg, 0.074mmol)を追加し、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に0℃にてジメチルアミン塩酸塩(20mg, 0.25mmol)を加え、室温

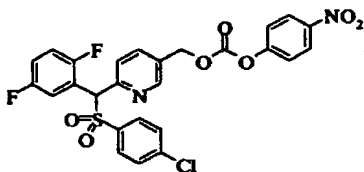
にて13時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(13mg, 0.027mmol, 55%)を白色固体として得た。

[0558]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.94(6H, s), 5.14(2H, s), 5.94(1H, s), 6.87–7.07(2H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.99–8.07(1H, m), 8.63(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 481 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0559] 実施例76: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イルメチル=4-ニトロフェニル=カルボナート

[0560] [化119]



[0561] 実施例43で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシルメチル)ピリジン(41mg, 0.10mmol)のジクロロメタン(0.5ml)溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン(0.033ml, 0.30mmol)、次いでクロロギ酸4-ニトロフェニル(40mg, 0.20mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(52mg, 0.090mmol, 90%)を白色固体として得た。

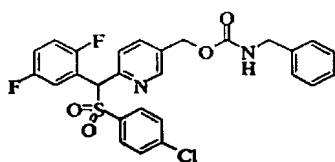
[0562]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.33(2H, s), 5.97(1H, s), 6.87–6.95(1H, m), 6.98–7.06(1H, m), 7.39(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=$

8. 5Hz), 7. 57(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 71(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 85(1H, d, J=7. 6, 2. 0Hz), 7. 97–8. 05(1H, m), 8. 29(2H, d, J=9. 0Hz), 8. 72(1H, d, J=2. 0Hz).

MSm/z: 575 ( $M^+ + H$ ).

[0563] 実施例77: [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=ベンジルカルバマート

[0564] [化120]



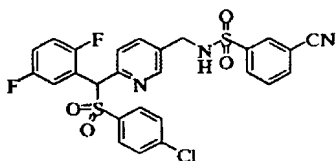
[0565] [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=4-ニトロフェニル=カルボナート(51mg, 0. 089mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン(0. 020ml, 0. 18mmol)、次いでベンジルアミン(0. 012ml, 0. 11mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(33mg, 0. 060mmol, 68%)を白色固体として得た。

[0566]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 38(2H, brd, J=5. 4Hz), 5. 06(1H, brs), 5. 16(2H, s), 5. 94(1H, s), 6. 87–7. 04(2H, m), 7. 22–7. 38(5H, m), 7. 39(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 54(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 62(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 74(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 96–8. 03(1H, m), 8. 61(1H, s).

MSm/z: 543 ( $M^+ + H$ ).

[0567] 実施例78: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノベンゼンスルホンアミド

[0568] [化121]

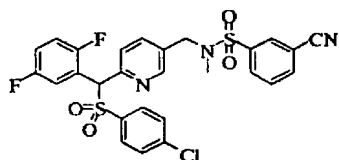


[0569] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(28mg, 0.068mmol)のジクロロメタン(0.5ml)溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン(0.015ml, 0.14mmol)、次いで3-シアノベンゼンスルホニル=クロリド(22mg, 0.10mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(23mg, 0.040mmol, 59%)を白色固体として得た。

[0570]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.26(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.08(1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.91(1H, s), 6.86–7.06(2H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57–7.70(3H, m), 7.81(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.94–8.05(2H, m), 8.11(1H, s), 8.46(1H, s).  
MSm/z: 574( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0571] 実施例79: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[0572] [化122]



[0573] N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノベンゼンスルホンアミド(21mg, 0.037mmol)のテトラ

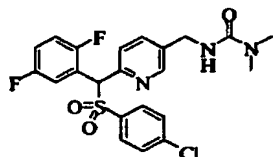
ヒドロフラン(0.5ml)溶液に、0℃にてメタノール(0.003ml, 0.073mmol)、トリフェニルホスフィン(19mg, 0.073mmol)、次いでアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.014ml, 0.073mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(13mg, 0.021mmol, 58%)を白色固体として得た。

[0574]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70(3H, s), 4.25(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.95(1H, s), 6.87–7.05(2H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.73(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.99–8.09(2H, m), 8.12(1H, s), 8.53(1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 588 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0575] 実施例80: 3-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-1,1-ジメチル尿素

[0576] [化123]



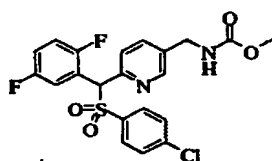
[0577] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(31mg, 0.076mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.032ml, 0.23mmol)、次いでN, N-ジメチルカルバモイルクロリド(0.014ml, 0.15mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に0℃にてトリエチルアミン(0.032ml, 0.23mmol)、次いでN, N-ジメチルカルバモイルクロリド(0.014ml, 0.15mmol)を追加し、室温にて29時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサ

ンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(18mg, 0.036mmol, 48%)を白色固体として得た。

[0578]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93 (6H, s), 4.44 (2H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 4.76 (1H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, s), 6.85–7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.98–8.06 (1H, m), 8.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 480 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0579] 実施例81: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸メチル

[0580] [化124]

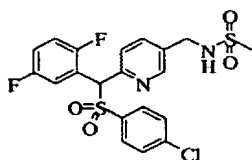


[0581] 実施例80と同様の方法により、実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(34mg, 0.082mmol)、およびクロロ炭酸メチル(0.019ml, 0.25mmol)を用い、標記化合物(16mg, 0.034mmol, 42%)を黄色固体として得た。

[0582]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 4.40 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.87–7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.97–8.04 (1H, m), 8.55 (1H, s).  
MSm/z: 467 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0583] 実施例82: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]メタンサルホンアミド

[0584] [化125]



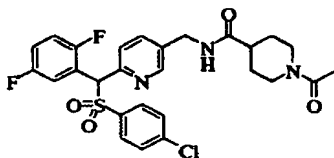
[0585] 実施例80と同様の方法により、実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(34mg, 0.082mmol)、および塩化メタンスルホン(0.019ml, 0.25mmol)を用い、標記化合物(20mg, 0.040mmol, 49%)を白色固体として得た。

[0586]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.97(3H, s), 4.37(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.70(1H, brs), 5.95(1H, s), 6.88–7.07(2H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.97–8.07(1H, m), 8.61(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 487( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0587] 実施例83: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-1-アセチル-4-ピペリジンカルボキサミド

[0588] [化126]



[0589] 実施例80と同様の方法により、実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(34mg, 0.082mmol)、および1-アセチル-4-ピペリジンカルボニル=クロリド(56mg, 0.25mmol)を用い、標記化合物(24mg, 0.043mmol, 52%)を無色泡状物質として得た。

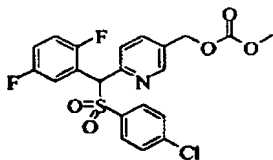
[0590]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.79(2H, m), 1.82–1.95(2H, m), 2.09(3H, s), 2.30–2.41(1H, m), 2.59–2.70(1H, m), 3.03–3.13

(1H, m), 3. 82–3. 92(1H, m), 4. 41–4. 53(2H, m), 4. 55–4. 63(1H, m), 5. 90–5. 98(2H, m), 6. 85–6. 94(1H, m), 6. 97–7. 04(1H, m), 7. 40(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 55(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 60(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 66(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 98–8. 05(1H, m), 8. 53(1H, s).

MSm/z: 562(M<sup>+</sup> + H).

[0591] 実施例84: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=メチルカルボナート

[0592] [化127]



[0593] 実施例43で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン(50mg, 0. 12mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液に、0℃にてピリジン(0. 040ml, 0. 49mmol)、次いでクロロギ酸メチル(0. 019ml, 0. 24mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に0℃にてクロロギ酸メチル(0. 019ml, 0. 24mmol)を追加し、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(50mg, 0. 11mmol, 88%)を白色固体として得た。

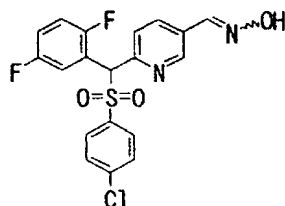
[0594] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3. 81(3H, s), 5. 18(2H, s), 5. 95(1H, s), 6. 89–7. 04(2H, m), 7. 40(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 55(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 65(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 78(1H, dd, J=8. 1, 2. 2Hz), 7. 97–8. 03(1H, m), 8. 64(1H, d, J=2. 2Hz).

MSm/z: 468(M<sup>+</sup> + H).

[0595] 実施例85: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]

ピリジン-3-イル]カルバルデヒド=オキシム(異性体Aおよび異性体B)

[0596] [化128]



[0597] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(100mg, 0.25mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、N-メチルモルホリン(32 $\mu$ l, 0.29mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(26mg, 0.36mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記異性体A(低極性化合物)(79mg, 0.19mmol, 72%)を白色粉末として、標記異性体B(高極性化合物)(17mg, 0.040mmol, 17%)を白色粉末として得た。

[0598] 異性体A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.97(1H, s), 6.91–6.96(1H, m), 6.99–7.05(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 7.96–8.02(2H, m), 8.14(1H, s), 8.75(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

mp: 187–188°C.

MSm/z: 423( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0599] 異性体B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.98(1H, s), 6.91–6.97(1H, m), 7.00–7.06(1H, m), 7.40(1H, s), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.90–8.02(2H, m), 8.41(1H, dd,  $J=$

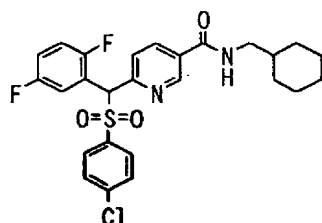
=8.3, 2.1 Hz), 9.00 (1H, s).

mp: 194–196°C.

MSm/z: 423 ( $M^+ + H$ ).

[0600] 実施例86: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-  
N-シクロヘキシルメチルニコチンアミド

[0601] [化129]



[0602] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(80mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(32  $\mu$ l, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(44mg, 0.23mmol)およびアミノメチルシクロヘキサン(30  $\mu$ l, 0.23mmol)を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(58mg, 0.11mmol, 59%)を白色粉末として得た。

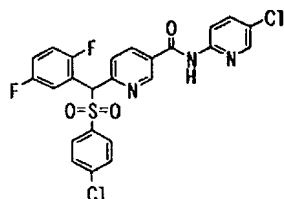
[0603]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95–1.80 (11H, m), 3.32 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 5.98 (1H, s), 6.13–6.16 (1H, m), 6.90–6.96 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.97–8.02 (1H, m), 8.13 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz), 8.94 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).

MSm/z: 519 ( $M^+ + H$ ).

[0604] 実施例87: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-

N-(5-クロロピリジン-2-イル)ニコチンアミド

[0605] [化130]



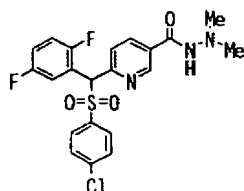
[0606] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(80mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(32 $\mu$ l, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(44mg, 0.23mmol)および2-アミノ-5-クロロピリジン(29mg, 0.23mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(27mg, 0.051mmol, 27%)を白色粉末として得た。

[0607]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04(1H, s), 6.92–6.97(1H, m), 7.01–7.07(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=9.1, 2.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.97–8.01(1H, m), 8.26(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.28(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.51(1H, s), 9.12(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 534( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0608] 実施例88: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチン酸=N', N'-ジメチルヒドラジド

[0609] [化131]

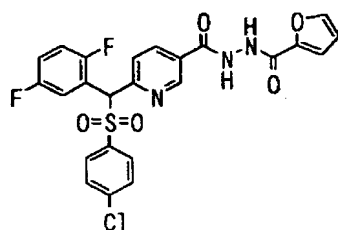


[0610] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(80mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(32  $\mu$ l, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(44mg, 0.23mmol)および1,1-ジメチルヒドラジン(21  $\mu$ l, 0.23mmol)を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(60mg, 0.13mmol, 68%)を無色無定形物質として得た。

[0611]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57(0.9H, s), 2.72(5.1H, s), 5.98(1H, s), 6.48(0.15H, s), 6.90–7.06(2.85H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.97–8.04(1H, m), 8.13–8.17(1H, m), 8.94(0.85H, s), 9.07(0.15H, s).  
MSm/z: 466( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0612] 実施例89: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチン酸=N'-(フラン-2-カルボニル)ヒドラジド

[0613] [化132]



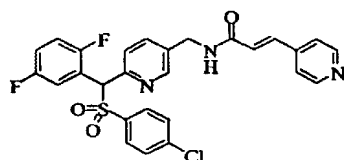
[0614] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(80mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(32 $\mu$ l, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(44mg, 0.23mmol)および2-フランヒドラジド(29mg, 0.23mmol)を加え、室温にて7.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し、標記化合物(58mg, 0.11mmol, 58%)を白色粉末として得た。

[0615]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.01(0.7H, s), 6.02(0.3H, s), 6.55(0.7H, dd,  $J=3.4, 1.7\text{Hz}$ ), 6.91-6.96(1H, m), 6.99-7.04(1H, m), 7.21(0.7H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53(0.3H, dd,  $J=1.7, 0.7\text{Hz}$ ), 7.56-7.60(3H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.77(0.3H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.95-7.99(1H, m), 8.15-8.19(1H, m), 8.99(0.3H, s), 9.03(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.14(0.7H, brs), 9.67(0.7H, brs), 9.98(0.3H, brs).

$\text{MSm/z}$ : 532( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0616] 実施例90: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-(E)-3-(ピリジン-4-イル)アクリルアミド

[0617] [化133]



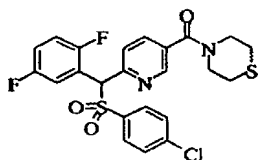
[0618] 実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(41mg, 0.10mmol)、(E)-3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸(15mg, 0.10mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(14mg, 0.10mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.011ml, 0.10mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液に、0℃にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19mg, 0.10mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(35mg, 0.065mmol, 65%)を白色固体として得た。

[0619]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.53–4.66(2H, m), 5.93(1H, s), 6.09–6.17(1H, m), 6.57(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.86–6.93(1H, m), 6.96–7.04(1H, m), 7.34(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.74(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.99–8.06(1H, m), 8.59(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.64(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 540 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0620] 実施例91: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](チオモルホリン-4-イル)メタノン

[0621] [化134]



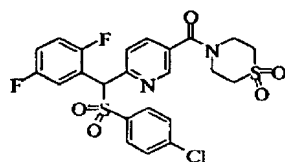
[0622] 実施例90と同様の方法により、実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(212mg, 0.50mmol)、およびチオモルホリン(0.047ml, 0.50mmol)を用い、標記化合物(240mg, 0.47mmol, 94%)を白色固体として得た。

[0623]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61(2H, brs), 2.74(2H, brs), 3.69(2H, brs), 4.04(2H, brs), 5.97(1H, s), 6.88–6.95(1H, m), 6.98–7.06(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.79(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.95–8.02(1H, m), 8.64(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

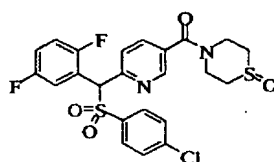
MSm/z: 509( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0624] 実施例92: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](1,1-ジオキソ-1 $\lambda^6$ -チオモルホリン-4-イル)メタン(化合物A)および[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](1-オキソ-1 $\lambda^4$ -チオモルホリン-4-イル)メタン(化合物B)

[0625] [化135]



化合物 A



化合物 B

[0626] [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](チオモルホリン-4-イル)メタン(153mg, 0.30mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(96mg, 0.36mmol)を氷冷下にて加え、室温に

て2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物A(低極性化合物)(81mg, 0.15mmol, 50%)を白色粉末として得、ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物B(高極性化合物)(73mg, 0.14mmol, 46%)を白色粉末として得た。

[0627] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10(4H, brs), 4.13(4H, brs), 5.99(1H, s), 6.88–6.93(1H, m), 7.00–7.06(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.86(1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 7.97–8.02(1H, m), 8.71(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 541( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

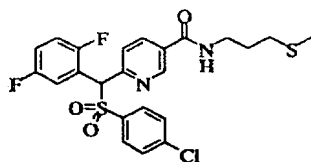
[0628] 化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70–3.00(4H, m), 3.74(1H, brs), 4.10(2H, brs), 4.63(1H, brs), 5.98(1H, s), 6.88–6.94(1H, m), 7.00–7.06(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.84(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.98–8.02(1H, m), 8.70(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 525( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0629] 実施例93: N-(3-メチルチオプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

[0630] [化136]



[0631] 実施例90と同様の方法により、実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニ

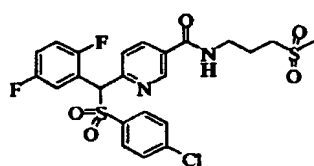
ル) (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(212mg, 0. 50mmol)、および3-メチルチオプロピルアミン(0. 055ml, 0. 50mmol)を用い、標記化合物(238mg, 0. 47mmol, 93%)を白色固体として得た。

[0632]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 92–2. 01(2H, m), 2. 14(3H, s), 2. 63(2H, t,  $J=6. 8\text{Hz}$ ), 3. 58–3. 64(2H, m), 5. 99(1H, s), 6. 57–6. 64(1H, m), 6. 90–6. 97(1H, m), 6. 99–7. 06(1H, m), 7. 41(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 56(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 71(1H, d,  $J=8. 1\text{Hz}$ ), 7. 96–8. 03(1H, m), 8. 16(1H, dd,  $J=8. 1, 2. 2\text{Hz}$ ), 8. 96(1H, d,  $J=2. 2\text{Hz}$ ).

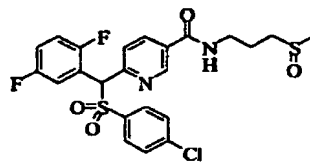
$\text{MSm/z}$ : 511( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0633] 実施例94: N-(3-メチルスルホニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(化合物A)およびN-(3-メチルスルフィニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(化合物B)

[0634] [化137]



化合物A



化合物B

[0635] N-(3-メチルチオプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(153mg, 0. 30mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(純度65%以上)(96mg, 0. 36mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し得た固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物A(53mg, 0. 098mmol, 32%)を白色固体として得た。次に、ジクロロメタン:メタノール=15:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し得た固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取

し、標記化合物B(68mg, 0.13mmol, 43%)を白色固体として得た。

[0636] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20–2.30(2H, m), 2.98(3H, s), 3.17(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.65–3.72(2H, m), 5.99(1H, s), 6.82–6.88(1H, m), 6.90–6.97(1H, m), 6.99–7.06(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.96–8.02(1H, m), 8.16(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 9.00(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 543( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

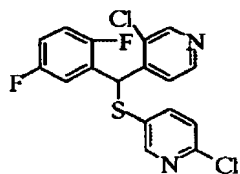
[0637] 化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11–2.23(1H, m), 2.26–2.37(1H, m), 2.63(3H, s), 2.78–2.86(1H, m), 2.92–3.00(1H, m), 3.51–3.61(1H, m), 3.66–3.75(1H, m), 5.99(1H, s), 6.90–6.98(1H, m), 6.99–7.06(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.88–8.01(2H, m), 8.22(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 9.08(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 527( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0638] 実施例95: 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン

[0639] [化138]



[0640] 参考例26で得たジチオ炭酸S-(6-クロロ-3-ピリジル)O-エチル(164mg, 0.70mmol)のエタノール(7ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(7ml)を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

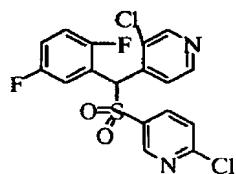
[0641] 参考例23で得た3-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(153mg, 0.60mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.167ml, 1.20mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(0.070ml, 0.90mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオール(N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液、次いで炭酸カリウム(100mg, 0.72mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=17:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(111mg, 0.29mmol, 48%)を白色固体として得た。

[0642]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04(1H, s), 6.95–7.05(2H, m), 7.10–7.20(1H, m), 7.25(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.60(1H, dd,  $J=8.1, 2.5\text{Hz}$ ), 8.31(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.54(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.59(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 383 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0643] 実施例96: 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]ピリジン

[0644] [化139]



[0645] 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン(109mg, 0.28mmol)のメタノール(4ml)溶液に、31%過酸化水素水(2ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を

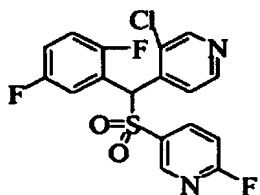
無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=17:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(108mg, 0.26mmol, 92%)を白色固体として得た。

[0646]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26 (1H, s), 6.94–7.03 (1H, m), 7.06–7.15 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.50–7.56 (1H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=8.3, 2.7\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 415 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0647] 実施例97: 5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]-2-フルオロピリジン

[0648] [化140]



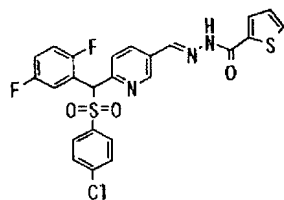
[0649] 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]ピリジン(66mg, 0.16mmol)のアセトニトリル(2ml)溶液に、フッ化カリウム(94mg, 1.60mmol)、および臭化テトラフェニルホスホニウム(134mg, 0.32mmol)を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=17:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(4.5mg, 0.011mmol, 7%)を白色固体として得た。

[0650]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26 (1H, s), 6.93–7.13 (3H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 8.01–8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 440 ( $\text{M}^+ + \text{H} + \text{MeCN}$ ).

[0651] 実施例98: N'-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イルメチリデン]-2-チオフェンカルボヒドラジド

[0652] [化141]



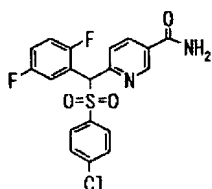
[0653] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(100mg, 0.245mmol)、および2-チオフェンカルボヒドラジド(41.7mg, 0.294mmol)をエタノール(3ml)に溶解し、3日間室温で攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物(91.0mg, 0.171mmol, 70%)を白色固体として得た。

[0654]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.98(1H, s), 6.93–7.01(1H, m), 7.02–7.09(1H, m), 7.14–7.20(1H, brm), 7.42(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62–7.73(2H, brm), 8.02–8.20(3H, m), 8.95(1H, s), 11.5(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 532( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0655] 実施例99: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

[0656] [化142]



[0657] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(4ml

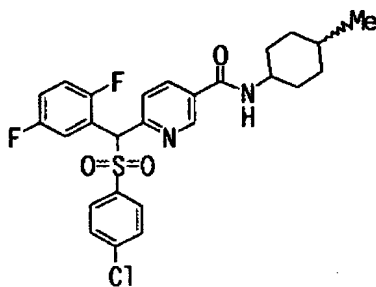
)懸濁液に、チオニルクロリド(1.00ml)、およびN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた後、18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン(6ml)に溶解した後、28%アンモニア水(2ml)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、1規定塩酸で酸性とした。得られた混合物を濃縮し、生じた固体を濾取した。得られた固体を水、およびエタノールで洗浄後、エタノールより再結晶し、標記化合物(47.9mg, 0.113mmol, 46%)を白色固体として得た。

[0658]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6.00(1H, s), 6.38(1H, brs), 6.94–6.99(1H, m), 7.02–7.08(1H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.65–7.75(1H, brm), 7.99–8.04(1H, m), 8.26(1H, dd,  $J=8.1, 2.4\text{Hz}$ ), 9.12(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

MSm/z: 423( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0659] 実施例100: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

[0660] [化143]



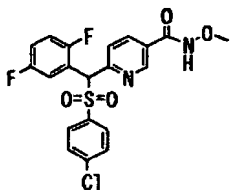
[0661] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(4ml)懸濁液に、チオニルクロリド(1.00ml)、およびN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた後、6時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン(6ml)に溶解した後、N-メチルモルホリン(51.8  $\mu\text{l}$ , 0.472mmol)、および4-メチルシクロヘキシルアミン(37.4  $\mu\text{l}$ , 0.283mmol)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次

洗浄した。次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物(70.3mg, 0.135mmol, 57%)を白色粉末として得た。

- [0662]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (1.8H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.96 (1.2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.05–1.30 (3H, m), 1.32–1.43 (0.6H, m), 1.55–1.83 (4.4H, m), 2.03–2.12 (1H, m), 3.86–3.97 (0.6H, m), 4.20–4.28 (0.4H, m), 5.88 (0.6H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.98 (1H, s), 6.18 (0.4H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.90–6.96 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.41 (1.2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.41 (0.8H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.56 (1.2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57 (0.8H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.67–7.72 (1H, m), 7.97–8.05 (1H, m), 8.10–8.18 (1H, m), 8.93 (0.6H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.96 (0.4H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 519 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0663] 実施例101: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メキシニコチンアミド

- [0664] [化144]



- [0665] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(6ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(77.7  $\mu\text{l}$ , 0.708mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(23.6mg, 0.283mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54.3mg, 0.283mmol)を加えた。反応液を1時間室温で攪拌した後、テトラヒドロフラン(1ml)を加えた。反応液を18時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層

を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し標記化合物(55.1mg, 0.122mmol, 52%)を白色粉末として得た。

[0666]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (2.4H, s), 3.97 (0.6H, s), 5.97 (0.2H, s), 5.98 (0.8H, s), 6.90–7.07 (2H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 7.63 (0.2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.73 (0.8H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.94–8.00 (1H, m), 8.10–8.15 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 8.92 (0.8H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.01 (0.2H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 453 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0667] 実施例102: N, N-ジメチル-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン

[0668] [化145]



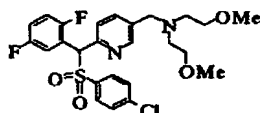
[0669] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(100mg, 0.245mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2.0M, 0.25ml, 0.50mmol)および酢酸(0.029ml, 0.51mmol)を1,2-ジクロロエタン(5ml)に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115mg, 0.515mmol)を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水および酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=40:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物(88mg, 0.

20mmol, 82%)を白色粉末として得た。

- [0670]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 23(6H, s), 3. 43(2H, s), 5. 94(1H, s), 6. 88–6. 98(1H, m), 6. 98–7. 06(1H, m), 7. 38(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 52–7. 62(3H, m), 7. 71(1H, dd,  $J=8.1, 2.1\text{Hz}$ ), 7. 98–8. 08(1H, m), 8. 51(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 437 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [0671] 実施例103: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]ビス(2-メトキシエチル)アミン

- [0672] [化146]



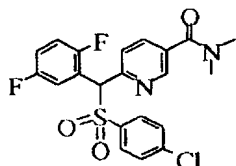
- [0673] 実施例47で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(100mg, 0. 245mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン(70mg, 0. 53mmol)および酢酸(0. 029ml, 0. 51mmol)を1, 2-ジクロロエタン(5ml)に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115mg, 0. 515mmol)を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水および酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物(101mg, 0. 192mmol, 78%)を白色粉末として得た。

- [0674]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 73(4H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3. 31(6H, s), 3. 47(4H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3. 75(2H, s), 5. 93(1H, s), 6. 88–6. 97(1H, m), 6. 97–7. 07(1H, m), 7. 38(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 50–7. 60(3H, m), 7. 76(1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 7. 98–8. 08(1H, m), 8. 54(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

MSm/z: 525 ( $M^+ + H$ ).

[0675] 実施例104: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N,N-ジメチルニコチンアミド

[0676] [化147]

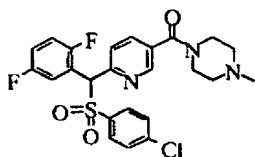


[0677] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(90mg, 0.21mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2.0M, 0.21ml, 0.42mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(15mg, 0.12mmol)、およびトリエチルアミン(0.045ml, 0.32mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(61mg, 0.32mmol)を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(35mg, 0.066mmol, 90%)を白色粉末として得た。

[0678]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.01(3H, s), 3.14(3H, s), 5.97(1H, s), 6.88-6.99(1H, m), 6.99-7.08(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=8.0, 0.7\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.93-8.04(1H, m), 8.68(1H, dd,  $J=2.2, 0.7\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 451 ( $M^+ + H$ ).

[0679] 実施例105: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

[0680] [化148]



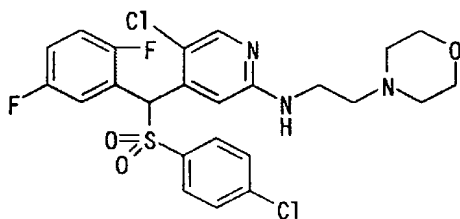
[0681] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(90mg, 0.21mmol)、N-メチルピペラジン(0.036ml, 0.33mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(15mg, 0.12mmol)、およびトリエチルアミン(0.045ml, 0.32mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(61mg, 0.32mmol)を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物にN-メチルピペラジン(0.036ml, 0.33mmol)、トリエチルアミン(0.045ml, 0.32mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(61mg, 0.32mmol)を追加した。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=25:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(86mg, 0.17mmol, 80%)を白色粉末として得た。

[0682]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33(3H, s), 2.38(2H, brs), 2.50(2H, brs), 3.44(2H, brs), 3.81(2H, brs), 5.97(1H, s), 6.87-6.98(1H, m), 6.98-7.08(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=8.1, 0.7\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.94-8.04(1H, m), 8.66(1H, dd,  $J=2.2, 0.7\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 506( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0683] 実施例106: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン

[0684] [化149]



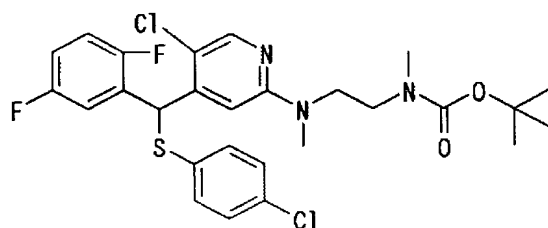
[0685] 実施例61で得た4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド(78mg, 0.14mmol)を酢酸(2.0ml)と水(2.0ml)の混合溶媒に溶解した。これを60°Cに加熱して鉄粉(40mg, 0.72mmol)を加えて、30分間攪拌した。冷却後、反応液を飽和炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(60ml)で抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム溶液)により精製し、標記化合物(30mg, 40%)を得た。

[0686]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.5-2.8(6H, m), 3.59(2H, br), 3.81(4H, br), 5.45(1H, br), 6.10(1H, s), 6.88(1H, m), 7.01(1H, m), 7.25(1H, s), 7.42(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s).

MSm/z: 542( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0687] 実施例107: 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル

[0688] [化150]

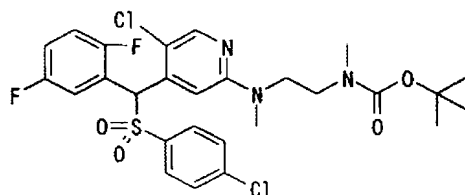


[0689] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(78mg, 0. 19mmol)とN, N'-ジメチルエチレンジアミン(400  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(2. 0ml)溶液を窒素雰囲気下100°Cで2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解した後に、トリエチルアミン(31  $\mu$ l, 0. 22mmol)、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(49mg, 0. 22mmol)を室温で加えて、15時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製して、標記化合物(68mg, 64%)を油状物質として得た。

[0690]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 26 and 1. 32 (9H, br-s, rotamer), 2. 75 and 2. 78 (3H, br-s, rotamer), 2. 95 (3H, br-s), 3. 30 (2H, m), 3. 65 (2H, m), 5. 92 (1H, s), 6. 6-6. 8 (1H, m), 6. 84-6. 97 (2H, m), 7. 05 (1H, m), 7. 14 (2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 17 (2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 98 (1H, s).  
MSm/z: 568 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0691] 実施例108: 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸-*t*-ブチル

[0692] [化151]



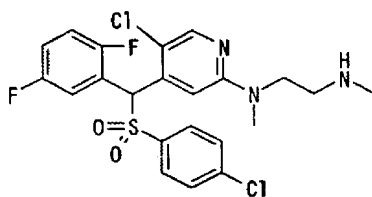
[0693] 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル (67mg, 0.12mmol) のメタノール (6ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30mg) を加え、30%過酸化水素水 (3ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製し、標記化合物 (64mg, 91%) を油状物質として得た。

[0694]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 and 1.38 (9H, br-s, rotamer), 2.87 and 2.89 (3H, br-s, rotamer), 3.11 (3H, br-s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.6-3.9 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s).

EI-MS: 599.1204 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  として、計算値: 599.1224).

[0695] 実施例109: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ]ピリジン

[0696] [化152]



[0697] 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル

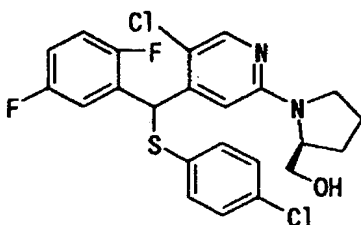
)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸t-ブチル(61mg, 0.10mmol)を塩化メチレン(2.0ml)に溶解し、アニソール(40  $\mu$ l)、トリフルオロ酢酸(200  $\mu$ l)を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3%t-ブチルアミン/クロロホルム)で精製して標記化合物(21mg, 41%)を油状物質として得た。

[0698]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51(3H, s), 2.90(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.14(3H, s), 3.72(2H, m), 6.13(1H, s), 6.89(1H, m), 7.00(1H, m), 7.36(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52(1H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.00(1H, s).

FAB-MS: 500.0770( $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 500.0778).

[0699] 実施例110: (2'S)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2'-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1'-イル]ピリジン

[0700] [化153]



[0701] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(60mg, 0.14mmol)と(S)-2-ピロリジンメタノール(200  $\mu$ l)の1,4-ジオキサン(1.0ml)溶液を窒素雰囲気下100°Cで3日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(50ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製して、標記化合物(40mg, 58%)を油状物質として得た。

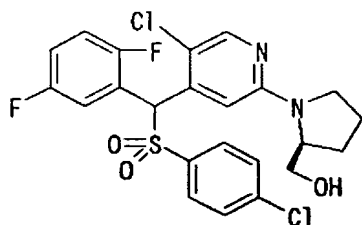
[0702]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78(1H, m), 2.06(3H, m), 3.29(1H, m), 3.50(1H, m), 3.66(1H, m), 3.72(1H, m), 4.33(1H, m), 5.97an

d5. 98 (1H, s, rotamer), 6. 73 and 6. 77 (1H, s, rotamer), 6. 92–7. 15 (3 H, m), 7. 25 (4H, m), 7. 98 (1H, s).

MSm/z: 481 ( $M^+ + H$ ).

[0703] 実施例111: (2'S)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-2-[2'-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1'-イル]ピリジン

[0704] [化154]



[0705] (2'S)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2'-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1'-イル]ピリジン (39mg, 0.08mmol) のメタノール(6ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(33mg, 79%)を油状物質として得た。

[0706]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75 (1H, m), 2.02 (3H, m), 3.3–3.5 (1 H, m), 3.52–3.75 (3H, m), 4.2–4.35 (1H, m), 6.05 (1H, br-s), 6.84 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.36 and 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , rotamer), 7.43 (1H, m), 7.53 and 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , rotamer), 7.89 and 7.90 (1H, s, rotamer).

FAB-MS: 513.0627 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 513.0618).

[0707] 実施例112: [4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸t-ブチル



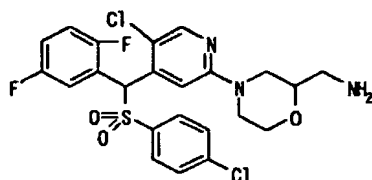
ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸t-ブチル(44mg, 0.074 mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標記化合物(31mg, 67%)を油状物質として得た。

[0714]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(9H, s), 2.69(1H, m), 3.02(1H, m), 3.18(1H, m), 3.41(1H, br), 3.6–3.75(2H, m), 3.92(1H, m), 4.02(1H, m), 4.13(1H, m), 4.91(1H, br), 6.07(1H, s), 6.85(1H, m), 6.99(1H, m), 7.37(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35–7.45(2H, m), 7.53(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s).

FAB-MS: 628.1255 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ として、計算値: 628.1251).

[0715] 実施例114: 2-アミノメチル-4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

[0716] [化157]



[0717] [4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸t-ブチル(30mg, 0.05mmol)を塩化メチレン(1.5ml)に溶解し、アニソール(30  $\mu\text{l}$ )、トリフルオロ酢酸(150  $\mu\text{l}$ )を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3%t-ブチルアミン/クロロホルム)で精製して標記化合物(17mg, 67%)を油状物質として得た。

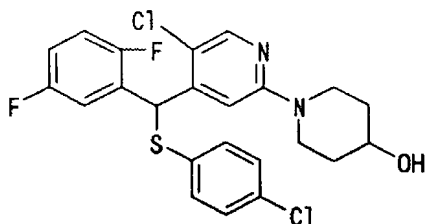
[0718]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77(1H, m), 2.9–3.3(2H, m), 3.5–3.85(3H, m), 3.97(1H, m), 4.04–4.25(2H, m), 6.12(1H, s), 6.90(1

H, m), 7.02(1H, m), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.4–7.55(2H, m), 7.58(2H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s).

FAB-MS: 528.0695 ( $C_{23}H_{22}ClF_2N_3O_3S$ として、計算値: 528.0727).

[0719] 実施例115: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン

[0720] [化158]



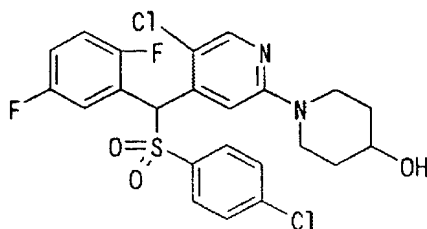
[0721] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(60mg, 0.14mmol)と4-ヒドロキシピペリジン(200mg)の1,4-ジオキサン(1.0ml)溶液を窒素雰囲気下100℃で1日間攪拌した。室温まで冷却後、ジエチルエーテル(50ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(30mg, 43%)を油状物質として得た。

[0722]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.62(2H, m), 2.05(2H, m), 3.30(2H, m), 3.98(3H, m), 5.97(1H, s), 6.96–7.12(3H, m), 7.23(4H, m), 7.26(1H, s), 8.10(1H, s).

MSm/z: 481 ( $M^+ + H$ ).

[0723] 実施例116: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン

[0724] [化159]



[0725] 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン (29mg, 0. 06mmol) のメタノール (6ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30mg) を加え、30%過酸化水素水 (3ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物 (17mg, 55%) を固体として得た。

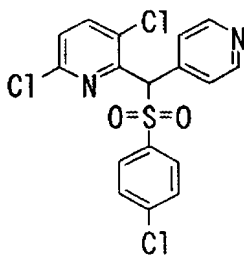
[0726]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 64 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 3. 33 (2H, m), 3. 98 (1H, m), 4. 08 (2H, m), 6. 11 (1H, s), 6. 92 (1H, m), 7. 02 (1H, m), 7. 42 (2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 45 (1H, m), 7. 53 (1H, s), 7. 58 (2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 05 (1H, s).

mp: 146–148°C.

FAB-MS: 513. 0588 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として、計算値: 513. 0618).

[0727] 実施例117: 3, 6-ジクロロ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) (ピリジン-4-イル) メチル]ピリジン

[0728] [化160]



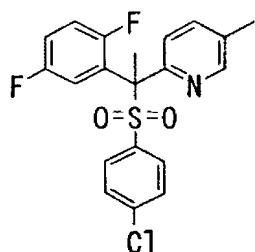
[0729] 参考例25で得た(3, 6-ジクロロピリジン-2-イル)(ピリジン-4-イル)メタノール(161mg, 0.631mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリエチルアミン(208  $\mu$ l, 1.89mmol)および塩化チオニル(138  $\mu$ l, 1.89mmol)を加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(137mg, 0.947mmol)および炭酸カリウム(131mg, 0.947mmol)を加えた。窒素雰囲気下、反応液を室温にて2日間攪拌後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、40%酢酸エチル／ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール(10ml)に溶解し、30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(73mg)を加えた。反応液を室温にて5時間攪拌後、減圧にてメタノールを留去した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン＝1：80溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(49mg, 0.118mmol, 19%)を白色固体として得た。

[0730]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.08(1H, s), 7.31(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.51(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.58(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

MS (m/z): 413, 415 ( $M^+ + H$ ).

[0731] 実施例118: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-5-メチルピリジン

[0732] [化161]



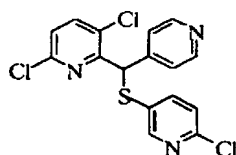
[0733] 60%油性水素化ナトリウム(30mg, 0.75mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液に実施例15で得た2-[[ (4-クロロフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン(52mg, 0.132mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を氷冷にて滴下した。反応液を氷冷にて15分攪拌後、ヨウ化メチル(12 $\mu$ l, 0.198mmol)を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷にて水を加え、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=8:1溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンにて固体化し、ろ取後、標記化合物(50mg, 0.122mmol, 93%)を白色粉末として得た。

[0734]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14(3H, s), 2.33(3H, s), 6.80–7.10(2H, m), 7.23–7.34(4H, m), 7.39–7.51(2H, m), 7.88–8.00(1H, m), 8.15(1H, s).

MS (m/z): 408 ( $M^+ + H$ ).

[0735] 実施例119: 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ) (ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン

[0736] [化162]



[0737] 参考例26で得たジチオ炭酸S-(6-クロロ-3-ピリジル)O-エチル(164mg, 0.70mmol)のエタノール(7ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(7ml)を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例25で得た(3,6-ジクロロピリジン-2-イル)(ピリジン-4-イル)メタノール(153mg, 0.60mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.167ml, 1.20mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(0.070ml, 0.90mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオールのN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液、次いで炭酸カリウム(100mg, 0.72mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(83mg, 0.22mmol, 36%)を黄色油状物質として得た。

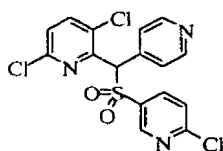
[0738]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.69(1H, s), 7.20(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.35(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.52(1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.55(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 382( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

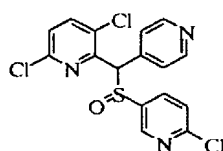
[0739] 実施例120: 3,6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルホニル)(ピリジン-4

–イル)メチル]ピリジン(化合物A)および3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルフィニル)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン(化合物B(異性体A)および化合物B(異性体B))

[0740] [化163]



化合物A



化合物B

[0741] 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン(82mg, 0. 24mmol)のメタノール(4ml)溶液に、31%過酸化水素水(2ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物A(41mg, 0. 098mmol, 46%)を、ヘキサン:酢酸エチル=1:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物B(異性体A)(低極性)(8mg, 9%)および標記化合物B(異性体B)(高極性)(8mg, 9%)をそれぞれ白色固体として得た。

[0742] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 11(1H, s), 7. 35(1H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 36(2H, d,  $J=6. 1\text{Hz}$ ), 7. 40(1H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 73(1H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 78(1H, dd,  $J=8. 3, 2. 4\text{Hz}$ ), 8. 48(1H, d,  $J=2. 4\text{Hz}$ ), 8. 61(2H, d,  $J=6. 1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 414( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0743] 化合物B(異性体A)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 54(1H, s), 6. 99(2H, d,  $J=6. 1\text{Hz}$ ), 7. 27(1H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 37(1H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 55(1H, dd,  $J=8. 3,$

2. 2Hz), 7. 73(1H, d, J=8. 3Hz), 8. 47(1H, d, J=2. 2Hz), 8. 51(2H, d, J=6. 1Hz).

MSm/z: 398(M<sup>+</sup> + H).

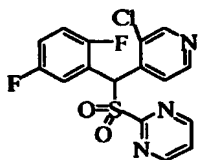
[0744] 化合物B(異性体B)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5. 40(1H, s), 7. 26(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 42(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 53(2H, d, J=6. 1Hz), 7. 57(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 96(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 8. 34(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 68(2H, d, J=6. 1Hz).

MSm/z: 398(M<sup>+</sup> + H).

[0745] 実施例121: 2-[[ (3-クロロピリジン-4-イル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] スルホニル] ピリミジン

[0746] [化1]



[0747] 参考例23で得た3-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(102mg, 0. 40mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0. 112ml, 0. 80mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(0. 046ml, 0. 60mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、2-ピリミジンチオール(45mg, 0. 40mmol)、次いで炭酸カリウム(83mg, 0. 60mmol)を加え、室温にて23時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(4ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(純度65%以上)(212mg, 0. 80mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

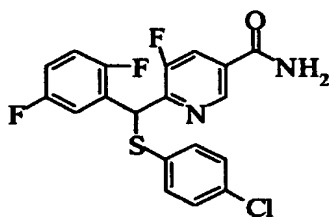
。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(19mg, 0.049mmol, 12%)を無色泡状物質として得た。

[0748]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26(1H, s), 6.93–7.13(3H, m), 7.50–7.56(1H, m), 8.01–8.08(1H, m), 8.13(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.48(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.60(1H, s), 8.66(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 382 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0749] 実施例122: 6-(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチンアミド

[0750] [化2]



[0751] 参考例31で得た6-(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル-5-フルオロニコチンアミド(114mg, 0.40mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液に、 $0^\circ\text{C}$ にてトリエチルアミン(0.113ml, 0.81mmol)、次いで塩化メタンスルホン(0.047ml, 0.61mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(70mg, 0.49mmol)、次いで炭酸カリウム(67mg, 0.49mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(120mg, 0.29mmol, 73%)を黄色固体として得た。

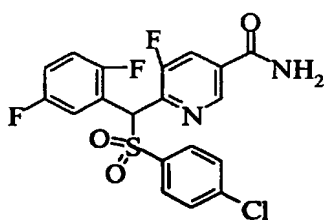
[0752]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.14(1H, s), 6.88–6.96(2H, m), 7.21

(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.58–7.74 (1H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=9.4, 1.6$ Hz), 8.80 (1H, s).

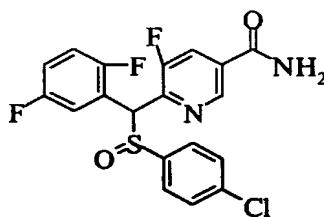
MSm/z: 409 ( $M^+ + H$ ).

[0753] 実施例123: 6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロニコチンアミド (化合物A) および 6-(4-クロロフェニルスルフィニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロニコチンアミド (化合物B)

[0754] [化3]



化合物A



化合物B

[0755] 6-(4-クロロフェニルチオ) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロニコチンアミド (120mg, 0.29mmol) のメタノール (3ml) 溶液に、30%過酸化水素水 (2ml) および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (73mg) を加え室温にて3時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物A (33mg, 0.075mmol, 25%) を白色固体として得た。ヘキサン:酢酸エチル=1:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物B (39mg, 0.092mmol, 31%) を白色固体として得た。

[0756] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.37 (1H, s), 6.90–6.97 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=9.2, 1.8$ Hz), 8.17–8.22 (1H, m), 8.91 (1H, s).

mp: 222–224°C.

MSm/z: 441 ( $M^+ + H$ ).

## [0757] 化合物B

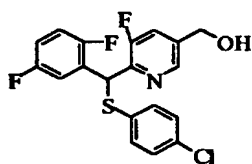
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.86 (1H, s), 6.94–7.02 (1H, m), 7.06–7.14 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.66–7.71 (1H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=9.8, 1.7\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, s).

mp: 171–173°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 53.72; H, 2.85; Cl, 8.35; F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55. 実測値: C, 53.44; H, 2.96; Cl, 8.37; F, 13.34; N, 6.66; S, 7.54.

[0758] 実施例124: [6-(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

## [0759] [化4]



[0760] 参考例29で得た[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル](2,5-ジフルオロフェニル)メタノール(17.0g, 33.5mmol)のジクロロメタン(180ml)溶液に、室温にてトリエチルアミン(7.00ml, 50.2mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド(3.11ml, 40.2mmol)を加え2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

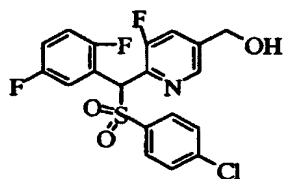
得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(300ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(5.33g, 36.8mmol)、次いで炭酸カリウム(5.55g, 40.2mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=30:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン(200ml)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(42.3ml, 42.3mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(9.80g, 24.8mmol, 74%)を無色油状物質として得た。

[0761]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.76(2H, s), 6.13(1H, s), 6.84–6.96(2H, m), 7.20(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.57–7.64(1H, m), 8.43(1H, s).

[0762] 実施例125: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

[0763] [化5]



[0764] [6-(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール(9.80g, 24.8mmol)のメタノール(200ml)溶液に、30%過酸化水素水(14.0ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(612mg)を加え室温にて18時間攪拌した。反応混合物に30%過酸化水素水(14.0ml)を追加し室温にて3日間攪拌した。さらに、反応混合物に30%過酸化水素水(14.0ml)を追加し、50℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取、水にて洗浄し減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエタノールより再結晶し、標記化合物(6.41g, 15.0mmol, 61%)を白色固体として得た。母液を減圧濃縮後、残渣をエタノールより再結晶し、標記化合物(2.14g

, 5.00mmol, 20%)を白色固体として得た。さらに母液を減圧濃縮後、残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(780mg, 1.82mmol, 7%)を白色固体として得た。

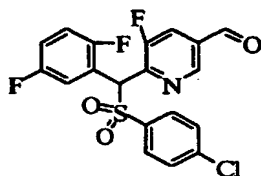
[0765]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.80 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.32 (1H, s), 6.89–6.97 (1H, m), 6.99–7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18–8.24 (1H, m), 8.52 (1H, s).

mp: 181–183°C.

MSm/z: 428 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0766] 実施例126: [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]カルバルデヒド

[0767] [化6]



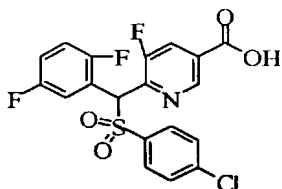
[0768] [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール(8.46g, 19.8mmol)、トリエチルアミン(13.8ml, 98.9mmol)、およびジメチルスルホキシド(7.02ml, 98.9ml)のジクロロメタン(100ml)溶液に、室温にて三酸化硫黄ピリジン錯塩(9.44g, 59.3mmol)を加え16時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付しジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(6.33g, 14.9mmol, 75%)を黄色固体として得た。

[0769]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.40 (1H, s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.89

(1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 8.17–8.23(1H, m), 9.02(1H, s), 10.15(1H, d, J=2.2Hz).

[0770] 実施例127:6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸

[0771] [化7]



[0772] [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-3-イル]カルバルデヒド(1.28g, 3.00mmol)のギ酸(30ml)溶液に、室温にて30%過酸化水素水(1.02ml, 9.00ml)を加え室温にて1時間攪拌した。さらに反応混合物50℃にて1時間攪拌後、室温まで冷却し水を加えた。析出した固体をろ取、水にて洗浄し減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(1.19g, 2.69mmol, 89%)を白色固体として得た。

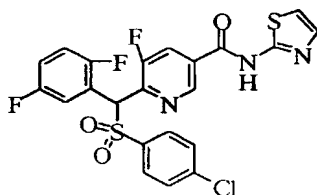
[0773]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.37(1H, s), 7.27–7.42(2H, m), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 8.01–8.07(1H, m), 8.17(1H, dd, J=9.6, 1.7Hz), 9.04(1H, s).

mp: 249–251°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 51.65; H, 2.51; Cl, 8.02; F, 12.90; N, 3.17; S, 7.26. 実測値: C, 51.70; H, 2.73; Cl, 7.96; F, 12.81; N, 3.36; S, 7.39.

[0774] 実施例128:6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロ-N-チアゾール-2-イルニコチンアミド

[0775] [化8]



[0776] 6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルー5-フルオロニコチン酸(100mg, 0. 23mmol) のジクロロメタン(2ml) 溶液に、室温にてチアゾールー2-イルアミン(25mg, 0. 25mmol)、ベンゾトリアゾールー1-オール(34mg, 0. 25mmol)、4-メチルモルホリン(0. 027ml, 0. 25mmol)、および1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(48mg, 0. 25mmol)を加え室温にて14時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(72mg, 0. 14mmol, 60%)を白色固体として得た。

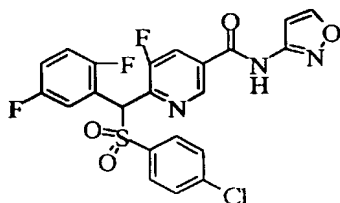
[0777]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6. 38(1H, s), 7. 24–7. 42(2H, m), 7. 60(1H, d,  $J=3. 7\text{Hz}$ ), 7. 65(2H, d,  $J=9. 1\text{Hz}$ ), 7. 68(2H, d,  $J=9. 1\text{Hz}$ ), 8. 03–8. 10(1H, m), 8. 38(1H, d,  $J=9. 6\text{Hz}$ ), 9. 17(1H, s), 13. 00(1H, s).

mp: 243–245°C.

元素分析: Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ : 理論値: C, 50. 43; H, 2. 50; Cl, 6. 77; F, 10. 88; N, 8. 02; S, 12. 24. 実測値: C, 50. 34; H, 2. 48; Cl, 6. 93; F, 10. 82; N, 8. 11; S, 12. 29.

[0778] 実施例129: 6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルー5-フルオロ-N-イソオキサゾールー3-イルニコチンアミド

[0779] [化9]



[0780] 実施例128と同様の方法により、実施例127で得た6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸(100mg, 0.23mmol)およびイソオキサゾール-3-イルアミン(0.018ml, 0.25mmol)を用い、標記化合物(43mg, 0.085mmol, 37%)を白色固体として得た。

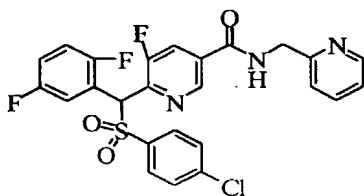
[0781]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.41(1H, s), 6.92–7.00(1H, m), 7.03–7.11(1H, m), 7.25(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=9.1, 2.0\text{Hz}$ ), 8.20–8.26(1H, m), 8.40(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.14(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 10.25(1H, s).

mp: 200–202°C.

元素分析: Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 理論値: C, 52.03; H, 2.58; Cl, 6.98; F, 11.22; N, 8.27; S, 6.31. 実測値: C, 51.84; H, 2.55; Cl, 7.36; F, 11.19; N, 8.36; S, 6.46.

[0782] 実施例130: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロ-N-ピリジン-2-イルメチルニコチンアミド

[0783] [化10]



[0784] 実施例128と同様の方法により、実施例127で得た6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸(100mg, 0.23mmol)およびピリジン-2-イルメチルアミン(0.026ml, 0.25mmol)を用い、標記化合物

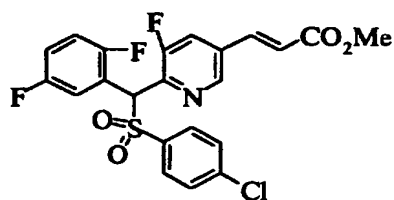
物(86mg, 0.16mmol, 72%)を無色無定形物質として得た。

- [0785]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.77(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.37(1H, s), 6.91–7.09(2H, m), 7.25–7.34(2H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, td,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 7.96(1H, dd,  $J=9.3, 2.0\text{Hz}$ ), 8.19–8.25(1H, m), 8.59(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 9.03(1H, s).

元素分析: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 56.45; H, 3.22; Cl, 6.66; F, 10.71; N, 7.90; S, 6.03. 実測値: C, 56.32; H, 3.30; Cl, 6.63; F, 10.61; N, 7.88; S, 6.14.

- [0786] 実施例131: (E)-3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]アクリル酸メチル

- [0787] [化11]

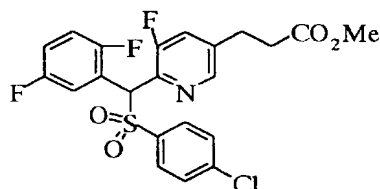


- [0788] 実施例126で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-3-イル]カルバルデヒド(1.70g, 4.00mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、室温にてトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(1.47g, 4.40mmol)を加え室温にて18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノールおよびヘキサンとの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(1.60g, 3.31mmol, 83%)を白色固体として得た。
- [0789]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84(3H, s), 6.33(1H, s), 6.53(1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 6.89–6.97(1H, m), 6.99–7.08(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=9.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 8.18–8.24(1H, m), 8.67(1H, s).

MSm/z: 482 ( $M^+ + H$ ).

[0790] 実施例132: 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル

[0791] [化12]



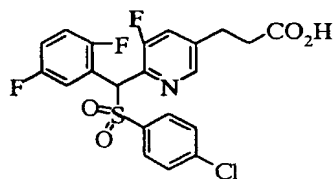
[0792] ラネーニッケル懸濁液(R-100、日興リカ株式会社)(1ml)を水、次いでエタノールにて洗浄し、エタノール(10ml)懸濁液とした。これを3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(1.38g, 2.86mmol)のエタノール(40ml)溶液に加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応混合物をセライトにてろ過後、ろ液を減圧濃縮、得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物(1.37g, 2.83mmol, 99%)を白色固体として得た。

[0793]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.66 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 6.29 (1H, s), 6.88–6.96 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=10.1, 1.5\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.20–8.26 (1H, m), 8.42 (1H, s).

MSm/z: 484 ( $M^+ + H$ ).

[0794] 実施例133: 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]プロピオン酸

[0795] [化13]



[0796] 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル(387mg, 0.80mmol)のエタノール(8ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にて酸性にした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(349mg, 0.74mmol, 93%)を白色固体として得た。

[0797]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.73(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.01(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.29(1H, s), 6.89–6.96(1H, m), 6.99–7.06(1H, m), 7.30(1H, dd,  $J=9.8, 1.7\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.19–8.26(1H, m), 8.44(1H, s).

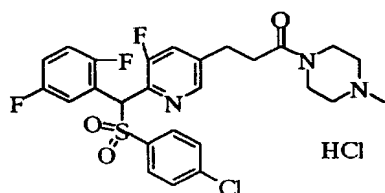
mp: 174–176°C.

MSm/z: 470( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 53.68; H, 3.22; Cl, 7.55; F, 12.13; N, 2.98; S, 6.82. 実測値: C, 53.68; H, 3.35; Cl, 7.42; F, 12.09; N, 3.16; S, 6.92.

[0798] 実施例134: 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン塩酸塩

[0799] [化14]



[0800] 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]プロピオン酸(100mg, 0.21mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、室温にて1-メチルピペラジン(0.026ml, 0.23mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(32mg, 0.23mmol)、4-メチルモルホリン(0.026ml, 0.23mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(45mg, 0.23mmol)を加え室温にて16時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=19:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。残渣をエタノール(3ml)に溶解し、1規定塩酸(0.224ml)加え、室温にて30分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(111mg, 0.19mmol, 89%)を白色固体として得た。

[0801]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.40–3.08(6H, m), 2.75(3H, s), 2.90(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.19–3.50(2H, m), 3.92–4.17(1H, m), 4.29–4.52(1H, m), 6.23(1H, s), 7.24–7.39(2H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=10.8, 1.5\text{Hz}$ ), 8.10–8.16(1H, m), 8.53(1H, s), 10.70(1H, s).

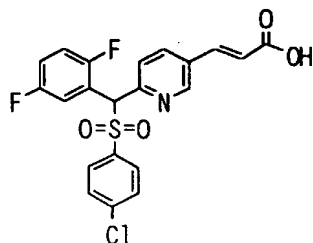
mp: 243–245°C.

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ : 理論値: C, 53.07; H, 4.45; Cl, 12.05; F, 9.69; N, 7.14; S, 5.45. 実測値: C, 52.81; H, 4.51; Cl, 11.74; F, 9.48; N, 7.09; S, 5.50.

[0802] 実施例135: (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]プロピオン酸(100mg, 0.21mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、室温にて1-メチルピペラジン(0.026ml, 0.23mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(32mg, 0.23mmol)、4-メチルモルホリン(0.026ml, 0.23mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(45mg, 0.23mmol)を加え室温にて16時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=19:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。残渣をエタノール(3ml)に溶解し、1規定塩酸(0.224ml)加え、室温にて30分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(111mg, 0.19mmol, 89%)を白色固体として得た。

ル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

[0803] [化15]



[0804] 実施例44で得た(E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(460mg, 0.991mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に1規定水酸化ナトリウム溶液(3.0ml)を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮し、粗製標記化合物を定量的に得た。得られた固体の一部を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し標記化合物(29.4mg, 0.0653mmol)を無色固体として得た。

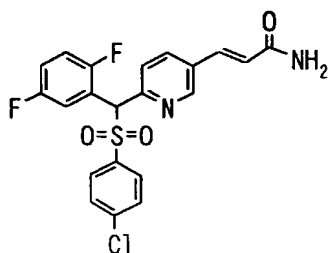
[0805]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.96(1H, s), 6.52(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.94(1H, td,  $J=9.0, 4.6\text{Hz}$ ), 6.99-7.06(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.88(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.01(1H, ddd,  $J=9.0, 5.6, 3.4\text{Hz}$ ), 8.72(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

mp: 236-238°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.07; H, 3.14; Cl, 7.88; F, 8.45; N, 3.11; S, 7.13. 実測値: C, 55.98; H, 3.21; Cl, 7.90; F, 8.45; N, 3.21; S, 7.12.

[0806] 実施例136: (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリルアミド

[0807] [化16]



[0808] (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸(370mg, 0.822mmol)をジクロロメタン(6ml)に溶解し、チオニルクロリド(2.00ml)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた後、4時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン(6ml)に溶解した後、濃アンモニア水(2.00ml)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、0.1規定塩酸、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物(250mg, 0.558mmol, 68%)を白色固体として得た。

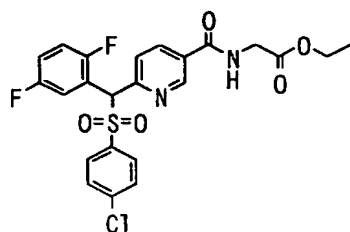
[0809]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5.79(1H, brs), 5.95(1H, s), 6.42(1H, brs), 6.63(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 6.94(1H, td,  $J=9.0, 4.4\text{Hz}$ ), 7.00–7.07(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.85(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.02(1H, ddd,  $J=9.0, 5.4, 3.2\text{Hz}$ ), 8.74(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

mp: 219–220°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 56.19; H, 3.37; Cl, 7.90; F, 8.46; N, 6.24; S, 7.14. 実測値: C, 55.98; H, 3.34; Cl, 8.03; F, 8.45; N, 6.39; S, 7.23.

[0810] 実施例137: N-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチノイル]グリシンエチルエステル

[0811] [化17]



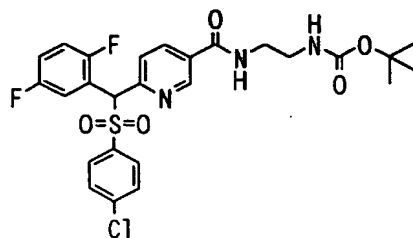
[0812] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(80  $\mu$ l, 0.566mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(14mg, 0.118mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54mg, 0.283mmol)およびグリシンエチルエステル塩酸塩(40mg, 0.283mmol)を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(95mg, 0.187mmol, 79%)を無色無定形物質として得た。

[0813]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.25(2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.00(1H, s), 6.99(1H, brs), 6.91–6.97(1H, m), 7.00–7.06(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96–8.00(1H, m), 8.18(1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 9.01(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

MSm/z: 509( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0814] 実施例138: [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸t-ブチル

[0815] [化18]



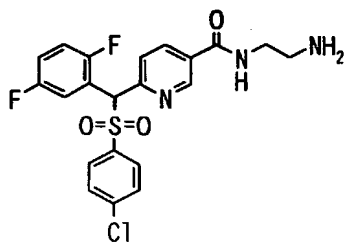
[0816] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(40  $\mu$ l, 0.283mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(14mg, 0.118mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54mg, 0.283mmol)およびN-(2-アミノエチル)カルバミン酸t-ブチル(45  $\mu$ l, 0.283mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(57mg, 0.101mmol, 43%)を白色粉末として得た。

[0817]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 3.37-3.43(2H, m), 3.55-3.59(2H, m), 4.97(1H, brs), 6.00(1H, s), 6.92-7.05(2H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60(1H, brs), 7.70(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.92-7.97(1H, m), 8.17(1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 9.03(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 566 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0818] 実施例139: N-(2-アミノエチル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

[0819] [化19]



[0820] [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸 $\alpha$ -ブチル(50mg, 0.0880mmol)のエタノール(2ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物(44mg, 0.0880mmol, quant.)を1.5塩酸塩(白色粉末)として得た。

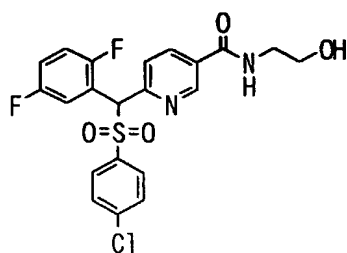
[0821]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.19(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.69(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.27(1H, s), 7.03–7.09(1H, m), 7.12–7.18(1H, m), 7.54(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.06–8.10(1H, m), 8.27(1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 9.08(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

mp: >250°C (decomp.).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{HCl}$ : 理論値: C, 46.06; H, 4.14; Cl, 16.18; F, 6.94; N, 7.67; S, 5.86. 実測値: C, 46.39; H, 3.93; Cl, 16.58; F, 6.84; N, 7.74; S, 5.94.

[0822] 実施例140: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド

[0823] [化20]



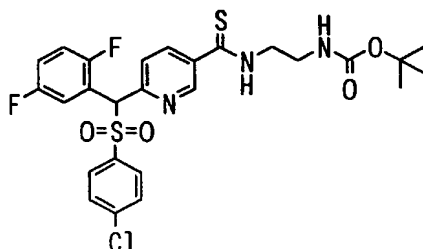
[0824] 実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(80  $\mu$ l, 0.566mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(15mg, 0.118mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54mg, 0.283mmol)およびエタノールアミン塩酸塩(28mg, 0.283mmol)を加え、室温にて17.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=30:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(69mg, 0.148mmol, 63%)を白色粉末として得た。

[0825]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38(1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.65(2H, td,  $J=5.4, 4.9\text{Hz}$ ), 3.85(2H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.99(1H, s), 6.77(1H, brs), 6.90–6.96(1H, m), 7.00–7.06(1H, m), 7.42(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.97–8.01(1H, m), 8.15(1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.99(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )H, m), .  
mp: 179–181°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 理論値: C, 54.02; H, 3.67; Cl, 7.59; F, 8.14; N, 6.00; S, 6.87. 実測値: C, 53.83; H, 3.63; Cl, 7.72; F, 8.14; N, 6.06; S, 7.02.

[0826] 実施例141: [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボチオイル]アミノ]エチル]カルバミン酸t-ブチル

[0827] [化21]



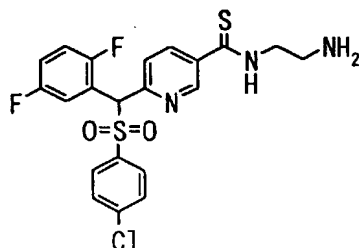
[0828] アルゴン雰囲気下、実施例138で得た[2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸t-ブチル(120mg, 0.212mmol)のトルエン(8ml)溶液に、ローソン試薬(94mg, 0.233mmol)を加え、加熱還流下1.5時間攪拌した。冷却後溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物(84mg, 0.144mmol, 68%)を黄色無定形物質として得た。

[0829]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, s), 3.52–3.57(2H, m), 3.82–3.86(2H, m), 5.09(1H, brs), 5.99(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 6.99–7.05(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.89–7.94(1H, m), 8.21(1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 9.06(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.61(1H, brs).

$\text{MSm/z}$ : 582( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0830] 実施例142: N-(2-アミノエチル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]チオニコチンアミド

[0831] [化22]



[0832] [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボチオイル]アミノ]エチル]カルバミン酸t-ブチル(80mg, 0.137mmol)のエタノール(3ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え濃縮した。これらの操作を3回行い、標記化合物(76mg, 0.137mmol, quant.)を1.75塩酸塩(黄色粉末)として得た。

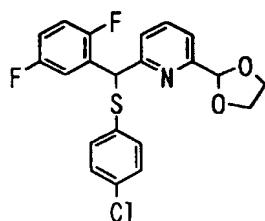
[0833]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.07–3.12(2H, m), 3.93–3.97(2H, m), 6.46(1H, s), 7.20–7.26(1H, m), 7.28–7.34(1H, m), 7.66(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.69(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.05–8.12(1H, m), 8.14(2H, brs), 8.24(1H, dd 8.3, 2.4), 9.05(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 10.74(1H, brs).

mp: 164–166°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.75\text{HCl}$ : 理論値: C, 45.46; H, 3.77; Cl, 17.57; F, 6.85; N, 7.57; S, 11.56. 実測値: C, 45.02; H, 3.83; Cl, 17.37; F, 6.36; N, 7.54; S, 11.36.

[0834] 実施例143: 2-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0835] [化23]



[0836] アルゴン雰囲気下、参考例32で得た2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-6-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2. 48g, 8. 46mmol)のジクロロメタン溶液(30ml)に、氷冷下トリエチルアミン(1. 77ml, 12. 7mmol)、メタンスルホンル=クロリド(851  $\mu$ l, 11. 0mmol)を加えて、室温で3. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

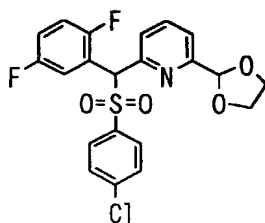
残渣(2. 14g, 5. 76mmol)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(1. 0g, 6. 91mmol)、炭酸カリウム(1. 19g, 8. 64mmol)を加えて50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=5:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(2. 12g, 5. 05mmol, 88%)を淡黄色油状物質として得た。

[0837]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 06-4. 20(4H, m), 5. 84(1H, s), 5. 89(1H, s), 6. 86-6. 96(2H, m), 7. 17(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 23(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 38(1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 43(1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 44-7. 48(1H, m), 7. 69(1H, t,  $J=7. 8\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 420( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0838] 実施例144: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

[0839] [化24]



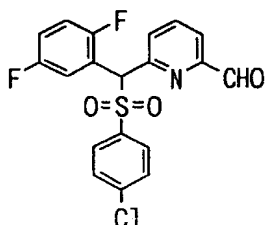
[0840] 2-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2.40g, 5.72mmol)のメタノール(40ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(200mg)、30%過酸化水素水(20ml)を加えて5日間攪拌した。水を加え析出した固体をろ取し、残渣を水で洗浄した。残渣を酢酸エチルに溶解させ水および飽和食塩水で順じ洗浄した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルで洗浄して、標記化合物(2.09g, 4.63mmol, 81%)を白色粉末として得た。

[0841]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.05–4.17(4H, m), 5.73(1H, s), 5.98(1H, s), 6.93–7.05(2H, m), 7.41(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50–7.53(1H, m), 7.64(1H, dd,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.91–7.95(1H, m).

$\text{MSm/z}$ : 452( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0842] 実施例145: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド

[0843] [化25]



[0844] 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2.05g, 4.54mmol)の1,4-ジオキサン(40ml)溶

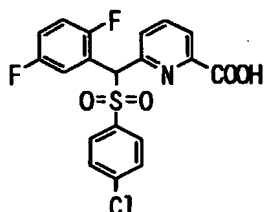
液に濃塩酸(10ml)を加えて室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(1.85g, 4.54mmol, quant.)を白色粉末として得た。

[0845]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.05(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 7.02–7.08(1H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.90(1H, dd,  $J=7.1, 2.0\text{Hz}$ ), 7.93–7.99(2H, m), 8.04–8.09(1H, m), 10.00(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 408( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0846] 実施例146: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸

[0847] [化26]



[0848] [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(390mg, 0.956mmol)のギ酸(5ml)溶液に、30%過酸化水素水(325  $\mu\text{l}$ , 2.87mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応溶液に水を加えろ過し、残渣を水で洗浄した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶し、標記化合物(310mg, 0.731mmol, 77%)を白色粉末として得た。

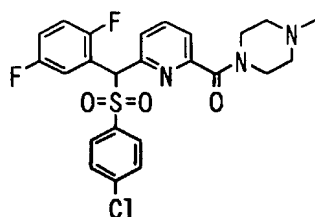
[0849]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.01(1H, s), 6.93–6.99(1H, m), 7.04–7.10(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.61(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.78–7.82(1H, m), 7.99(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

mp: 200–201°C.

元素分析:  $C_{19}H_{12}ClF_2NO_2S$ : 理論値: C, 53.84; H, 2.85; Cl, 8.37; F, 8.97; N, 3.30; S, 7.57. 実測値: C, 53.55; H, 2.80; Cl, 8.23; F, 9.00; N, 3.55; S, 7.68.

[0850] 実施例147: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

[0851] [化27]



[0852] 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸(130mg, 0.307mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、N-メチルモルホリン(41  $\mu$ l, 0.368mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(13mg, 0.368mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(71mg, 0.368mmol)および1-メチルピペラジン(40  $\mu$ l, 0.368mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=30:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(40mg, 0.0791mmol, 26%)を白色無定形物質として得た。

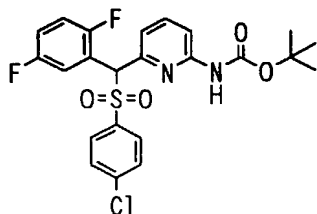
[0853]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.36(3H, s), 2.44–2.65(4H, m), 3.48–4.00(4H, m), 5.91(1H, s), 6.87–6.94(1H, m), 6.98–7.05(1H, m), 7.41(2H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.55–7.60(3H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.85(1H, t,  $J=7.6$ Hz), 8.06–8.13(1H, m).

FAB-MS: 506.1085( $C_{24}H_{23}ClF_2N_3O_2S$ として、計算値: 506.1117).

[0854] 実施例148: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]

][ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[0855] [化28]



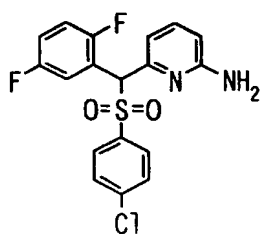
[0856] アルゴン雰囲気下、実施例146で得た6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸(600mg, 1.42mmol-ブタノール(2ml)とトルエン(10ml)の混合溶液に、ジフェニルリン酸アジド(428  $\mu$ l, 2.00mmol), トリエチルアミン(394  $\mu$ l, 2.83mmol)を加え加熱還流下23時間攪拌した食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(380mg, 0.768mmol, 54%)を淡黄色無定形物質として得た。

[0857]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54(9H, s), 5.76(1H, s), 6.90–6.95(1H, m), 6.99–7.05(1H, m), 7.14(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19(1H, brs), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, dd,  $J=8.3, 7.3\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01–8.05(1H, m).

$\text{MSm/z}$ : 495 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0858] 実施例149: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミン

[0859] [化29]



[0860] [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(370mg, 0.748mmol)のエタノール(5ml)溶液に濃塩酸(5ml)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(210mg, 0.537mmol, 71%)を白色粉末として得た。

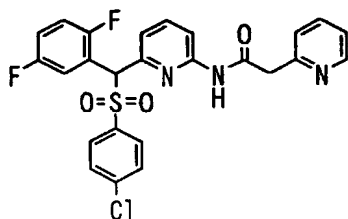
[0861]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.46(2H, brs), 5.72(1H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.91–7.03(2H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.39–7.43(1H, m), 7.56(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.98–8.03(1H, m).

mp: 183–184°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 54.76; H, 3.32; Cl, 8.98; F, 9.62; N, 7.10; S, 8.12. 実測値: C, 54.46; H, 3.22; Cl, 8.82; F, 9.55; N, 7.07; S, 8.11.

[0862] 実施例150: N-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド

[0863] [化30]



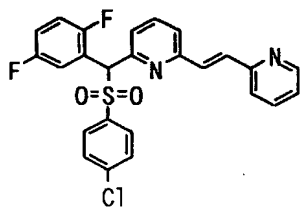
[0864] 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミン(74mg, 0.187mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、N-メチルモルホリン(90  $\mu$ l, 0.818mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(11mg, 0.313mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(60mg, 0.312mmol)および2-ピリジル酢酸塩酸塩(54mg, 0.312mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(48mg, 0.0934mmol, 50%)を白色無定形物質として得た。

[0865]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.95(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 5.82(1H, s), 6.92–6.96(1H, m), 6.98–7.08(1H, m), 7.21(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.25–7.33(3H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66–7.73(2H, m), 8.07–8.11(1H, m), 8.20(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.69(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

FAB-MS: 514.0800( $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ として、計算値: 514.0804).

[0866] 実施例151: (E)-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルビニル)ピリジン

[0867] [化31]



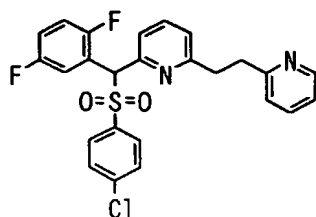
[0868] 実施例145で得た6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(100mg, 0.245mmol)の1,4-ジオキサン(5ml)溶液に、トリフェニル(2-ピリジルメチル)ホスホニウムクロリド塩酸塩(336mg, 0.773mmol)、トリエチルアミン(215 $\mu$ l, 1.55mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(202mg, 0.418mmol, 81%)を無色無定形物質として得た。

[0869]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.99(1H, s), 6.98–7.08(2H, m), 7.21–7.25(1H, m), 7.37–7.48(6H, m), 7.54(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.69–7.75(2H, m), 8.04–8.09(1H, m), 8.65(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

FAB-MS: 483.0739( $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 483.0746).

[0870] 実施例152: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルエチル)ピリジン

[0871] [化32]



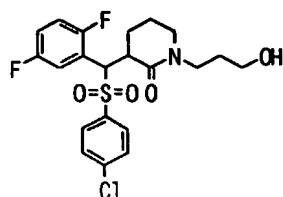
[0872] (E)-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルビニル)ピリジン(180mg, 0. 373mmol)のエタノール(5ml)と1, 4-ジオキサン(2ml)の混合溶液に、ラネーニッケルのエタノール懸濁液(1ml)を加え、1気圧の水素雰囲気下で1. 5時間激しく攪拌した。反応溶液をろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、ヘキサン:酢酸エチルから再結晶し標記化合物(110mg, 0. 227mmol, 61%)を白色粉末として得た。

[0873]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 13-3. 23(4H, m), 5. 92(1H, s), 6. 93-7. 06(2H, m), 7. 07-7. 12(3H, m), 7. 37-7. 40(3H, m), 7. 52-7. 60(4H, m), 8. 05-8. 09(1H, m), 8. 52(1H, d,  $J=3. 7\text{Hz}$ ).  
mp: 88-89°C.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 61. 92; H, 3. 95; Cl, 7. 31; F, 7. 84; N, 5. 78; S, 6. 61. 実測値: C, 61. 84; H, 4. 08; Cl, 7. 26; F, 7. 69; N, 5. 90; S, 6. 75.

[0874] 実施例153: 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン

[0875] [化33]



[0876] アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ において参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン(63.0mg, 0.208mmol)の1, 2-ジメトキシエタン溶液(2ml)にn-ブチルリチウム(1.56Mヘキサン溶液, 0.140ml, 0.218mmol)を加えた後、 $-78^{\circ}\text{C}$ で5分間攪拌した。参考例34で得た3-ブロモ-1-[3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン(72.8mg, 0.208mmol)を加えた後、反応液を室温で15時間攪拌した。反応液を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、低極性シリル保護体(30.0mg)、および高極性シリル保護体(30.0mg)をそれぞれ無色油状物質として得た。得られた高極性シリル保護体(30.0mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解しフッ化水素-ピリジン(0.5ml)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3の溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体物質を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物(11.8mg, 0.0258mmol, 12%)を無色針状結晶として得た。

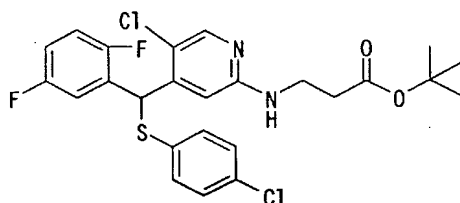
[0877]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–1.60(2H, m), 1.88–2.08(3H, m), 2.70–2.77(1H, m), 2.86–2.93(1H, m), 3.20–3.36(5H, m), 3.62(1H, ddd,  $J=13.7, 9.0, 4.6\text{Hz}$ ), 3.70–3.78(1H, m), 5.71–5.73(1H, m), 6.86(1H, td,  $J=9.0, 4.6\text{Hz}$ ), 6.96–7.02(1H, m), 7.37(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55–7.62(3H, m).

mp: 120–121°C.

FAB-MS: 458. 0966 ( $C_{21}H_{23}ClFNO_2S$ として、計算値: 458. 1004).

[0878] 実施例154: 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸t-ブチル

[0879] [化34]



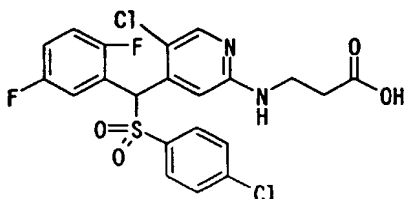
[0880]  $\beta$ -アラニンt-ブチルエステル塩酸塩(1. 5g)を少量の飽和炭酸カリウム水溶液に溶解して、塩化メチレンで抽出した。これを乾燥、濃縮してフリーの $\beta$ -アラニンt-ブチルエステルを720mg得た。これと、実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(300mg, 0. 72mmol)の1, 4-ジオキサン(2. 0ml)溶液をアルゴン雰囲気下120°Cで4日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製して、標記化合物(79mg, 16%)を油状物質として得た。

[0881]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1. 46(9H, s), 2. 52(2H, t,  $J=6. 0$ Hz), 3. 58(2H, q,  $J=6. 0$ Hz), 4. 95(1H, br), 5. 96(1H, s), 6. 68(1H, s), 6. 9–7. 05(2H, m), 7. 11(1H, m), 7. 22(2H, d,  $J=8. 4$ Hz), 7. 23(2H, d,  $J=8. 4$ Hz), 8. 02(1H, s).

MS: 525( $M^+ + H$ ).

[0882] 実施例155: 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸

[0883] [化35]



[0884] 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸 $\alpha$ -ブチル(79mg)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、16時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣に、トリフルオロ酢酸(1.0ml)を加えて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後に、残渣を水-エタノール(1:1)に溶解した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.2ml)を加えて塩基性とした後に、硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、混合液を酢酸エチル(80ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエーテル中で結晶化して、標記化合物(61mg, 81%)を0.5水和物として得た。

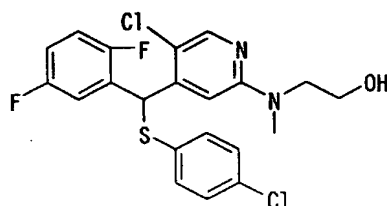
[0885]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76(2H, m), 3.72(2H, m), 6.11(1H, s), 6.92(1H, m), 7.04(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46(1H, s), 7.48(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s).

mp: 200–205°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 49.42; H, 3.36; N, 5.49; S, 6.28; Cl, 13.89; F, 7.44. 実測値: C, 49.51; H, 3.28; N, 5.52; S, 6.35; Cl, 13.75; F, 7.77.

[0886] 実施例156: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール

[0887] [化36]

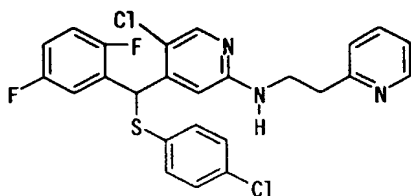


[0888] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0. 48mmol)とメチルアミノエタノール(200  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(2. 0ml)溶液をアルゴン雰囲気下110℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(164mg, 75%)を油状物質として得た。

[0889]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 07(3H, s), 3. 73(2H, d,  $J=4. 8\text{Hz}$ ), 3. 85(2H, d,  $J=4. 8\text{Hz}$ ), 5. 99(1H, s), 6. 86(1H, s), 6. 91–7. 12(3H, m), 7. 23(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 25(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 00(1H, s).  
MSm/z: 455( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0890] 実施例157:5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ]ピリジン

[0891] [化37]



[0892] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(150mg, 0. 36mmol)と2-ピリジン-2-イルエチルアミン(400  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で5日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(126mg, 70%)

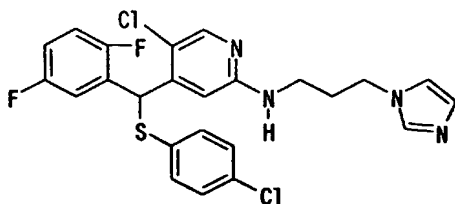
を油状物質として得た。

[0893]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.93–7.30 (9H, m), 7.61 (1H, dt,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, m).

$\text{MSm/z}$ : 502 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0894] 実施例158: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]ピリジン

[0895] [化38]



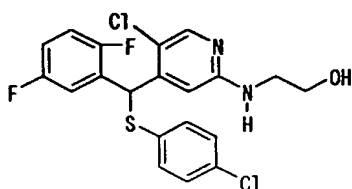
[0896] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (200mg, 0.48mmol) と3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (400  $\mu\text{l}$ ) の1,4-ジオキサン (1.5ml) 溶液をアルゴン雰囲気下120℃で5日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、標記化合物 (94mg, 39%) を油状物質として得た。

[0897]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.86 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.95–7.26 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, m), 8.02 (1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 505 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0898] 実施例159: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

[0899] [化39]

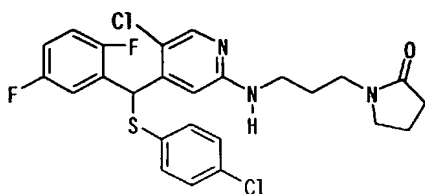


[0900] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(180mg, 0. 43mmol)と2-アミノエタノール(300  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で64時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(106mg, 56%)を油状物質として得た。

[0901]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 00(1H, br), 3. 51(2H, br), 3. 81(2H, d,  $J=4. 8\text{Hz}$ ), 5. 05(1H, br), 5. 95(1H, s), 6. 74(1H, s), 6. 92–7. 06(2H, m), 7. 13(1H, m), 7. 23(4H, s), 7. 99(1H, s).  
MSm/z: 441 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0902] 実施例160: 1-[3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]ピロリジン-2-オン

[0903] [化40]



[0904] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0. 48mmol)と1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オン(400  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で17時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(68mg,

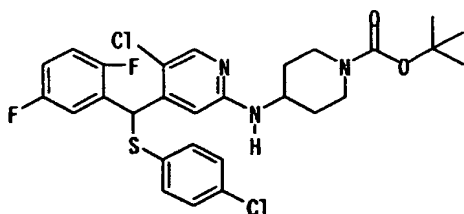
27%)を油状物質として得た。

[0905]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 77(2H, m), 2. 04(2H, m), 2. 41(2H, m), 3. 30–3. 40(6H, m), 5. 53(1H, br), 5. 94(1H, s), 6. 72(1H, s), 6. 90–7. 03(2H, m), 7. 13(1H, m), 7. 22(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 25(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 99(1H, s).

MSm/z: 522 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0906] 実施例161: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル

[0907] [化41]



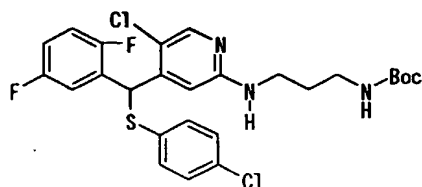
[0908] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(300mg, 0. 48mmol)と4-アミノピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(600mg)の1, 4-ジオキサン(2. 2ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で5日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(36mg, 9%)を油状物質として得た。

[0909]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 34(2H, m), 1. 47(9H, s), 1. 98(2H, m), 2. 94(2H, m), 3. 79(1H, m), 4. 11(2H, m), 4. 58(1H, br), 5. 95(1H, s), 6. 63(1H, s), 6. 93–7. 04(2H, m), 7. 12(1H, m), 7. 22(4H, s), 8. 01(1H, s).

MSm/z: 580 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0910] 実施例162: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸t-ブチル

[0911] [化42]



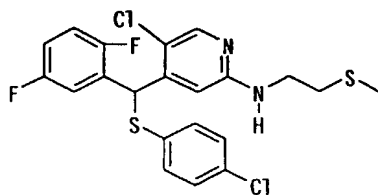
[0912] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(300mg, 0. 48mmol)と(3-アミノプロピル)カルバミン酸t-ブチル(400  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(71mg, 27%)を油状物質として得た。

[0913]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 45(9H, s), 1. 73(2H, m), 3. 21(2H, m), 3. 38(2H, m), 4. 85(1H, br), 5. 10(1H, br), 5. 95(1H, s), 6. 96-7. 04(2H, m), 7. 12(1H, m), 7. 22(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 24(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 00(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 554( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0914] 実施例163: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(2-メチルチオエチル)アミノ]ピリジン

[0915] [化43]



[0916] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0. 48mmol)と2-メチルチオエチルアミン(200  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1. 5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

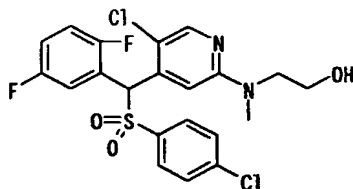
(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(29mg, 13%)を油状物質として得た。

[0917]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12(3H, s), 2.74(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.52(2H, m), 4.98(1H, br), 5.96(1H, s), 6.69(1H, s), 6.92–7.05(2H, m), 7.13(1H, m), 7.23(4H, m), 8.02(1H, s).

MSm/z: 471 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0918] 実施例164: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール

[0919] [化44]



[0920] 実施例156で得た2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール(160mg, 0.35mmol)のメタノール(6ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、ヘキサン-エタノールより結晶化して標記化合物(162mg, 95%)を針状晶として得た。

[0921]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.20(3H, s), 3.7–3.85(2H, m), 3.89(2H, m), 6.14(1H, s), 6.94(1H, m), 7.04(1H, m), 7.42(1H, br), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s).

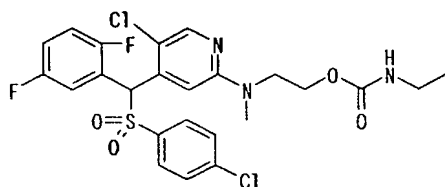
mp: 88–89°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 50.82; H, 3.86; N, 5.64; S, 6.46; Cl, 14.29; F, 7.66. 実測値: C, 51.16; H, 3.66; N, 5.78; S,

6. 62; Cl, 14. 32; F, 7. 73.

[0922] 実施例165: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エチル=エチルカルバマート

[0923] [化45]



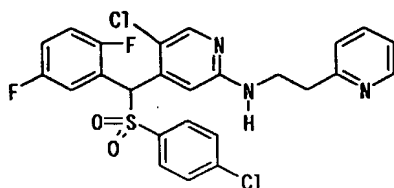
[0924] 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール(73mg, 0. 15mmol)の塩化メチレン(1. 0ml)溶液に、ピリジン(0. 5ml)を加え、エチルイソシアナート(100  $\mu$ l)を加えて、19時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標記化合物(65mg, 74%)を油状物質として得た。

[0925]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 06(3H, t,  $J=7. 2\text{Hz}$ ), 3. 19(3H, s), 3. 20(2H, m), 3. 68(1H, m), 3. 91(1H, m), 4. 25(1H, m), 4. 40(1H, m), 5. 15(1H, br), 6. 16(1H, s), 6. 92(1H, m), 7. 03(1H, m), 7. 45(2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 49(1H, s), 7. 55(1H, m), 7. 60(2H, d,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 8. 03(1H, s).

EI-MS: 557. 0714( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ として、計算値: 557. 0754).

[0926] 実施例166: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[[2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ]ピリジン

[0927] [化46]



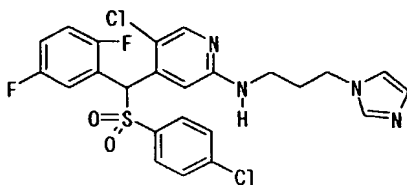
[0928] 実施例157で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ]ピリジン(120mg, 0.35mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、2日間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標記化合物(43mg, 33%)をアモルファスとして得た。

[0929]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.81(2H, m), 5.51(1H, br), 6.13(1H, s), 6.91(1H, m), 7.03(1H, m), 7.20-7.30(3H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, s), 7.98(1H, s), 8.60(1H, m).

FAB-MS: 534.0651 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 534.0621).

[0930] 実施例167: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]ピリジン

[0931] [化47]



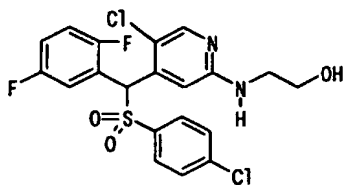
[0932] 実施例158で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]ピリジン(94mg, 0.19mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)

を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(7%メタノール-クロロホルム)により精製し、標記化合物(5mg, 5%)を油状物質として得た。

[0933]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (2H, m), 3.44 (2H, m), 4.32 (2H, m), 5.77 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, m), 7.65 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (s, 1H), 8.05 (1H, s), 8.89 (1H, s).  
FAB-MS: 537.0737 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 537.0730).

[0934] 実施例168: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

[0935] [化48]



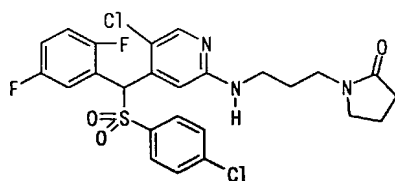
[0936] 実施例159で得た2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール(143mg, 0.33mmol)のメタノール(6ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、エタノールより結晶化して標記化合物(98mg, 63%)を針状晶として得た。

[0937]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.60 (2H, m), 3.87 (2H, m), 5.53 (1H, br), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, s).  
mp: 168–169°C.

元素分析:  $C_{20}H_{16}Cl_2F_2N_2O_3S$ : 理論値: C, 50.75; H, 3.41; N, 5.92; S, 6.77; Cl, 14.98; F, 8.03. 実測値: C, 50.33; H, 3.40; N, 5.95; S, 6.90; Cl, 14.93; F, 8.04.

[0938] 実施例169: 1-[3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]ピロリジン-2-オン

[0939] [化49]



[0940] 実施例160で得た1-[3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]ピロリジン-2-オン(143 mg, 0.33mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2%メタノール-酢酸エチル)により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物(42mg, 60%)を針状晶として得た。

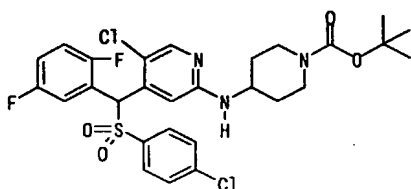
[0941]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.82(2H, m), 2.05(2H, m), 2.43(2H, m), 3.35-3.50(6H, m), 5.53(1H, br), 6.12(1H, s), 6.92(1H, m), 7.02(1H, m), 7.23(1H, s), 7.42(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.53(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.96(1H, s).

mp: 78-80°C.

元素分析:  $C_{25}H_{23}Cl_2F_2N_2O_3S$ : 理論値: C, 54.16; H, 4.18; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 12.79; F, 6.85. 実測値: C, 54.15; H, 4.37; N, 7.39; S, 5.60; Cl, 12.20; F, 6.64.

[0942] 実施例170: 4-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル

[0943] [化50]



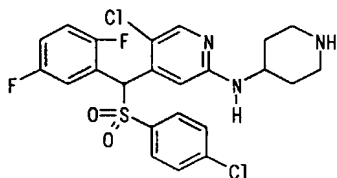
[0944] 実施例161で得た4-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(41mg, 0.070mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製して標記化合物(41mg, 95%)を油状物質として得た。

[0945]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(2H, m), 1.47(9H, s), 2.04(2H, m), 2.97(2H, m), 3.88(1H, m), 4.08(2H, m), 6.08(1H, s), 6.89(1H, m), 7.02(1H, m), 7.25(1H, s), 7.43(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.46(1H, m), 7.58(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 612( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0946] 実施例171: 4-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン二塩酸塩

[0947] [化51]



[0948] 4-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(41mg, 0.067mmol)に20%塩酸-メタノール溶液を加えて2時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し

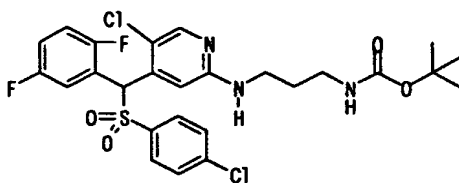
て得た残渣をクロロホルムに溶解し再び濃縮した。得られた非晶質体を減圧下乾燥して標記化合物(34mg, 84%)を得た。

[0949]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 90(2H, m), 2. 33(2H, m), 3. 22(2H, m), 3. 52(2H, m), 4. 10(1H, m), 6. 28(1H, s), 7. 09(1H, m), 7. 23(1H, m), 7. 53(1H, m), 7. 61(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7. 75(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7. 89(1H, s), 8. 05(1H, s).

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 45. 79; H, 4. 18; N, 6. 96; S, 5. 31; Cl, 23. 50; F, 6. 30. 実測値: C, 45. 48; H, 4. 17; N, 7. 2; S, 5. 24; Cl, 22. 82; F, 6. 02.

[0950] 実施例172: 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸t-ブチル

[0951] [化52]



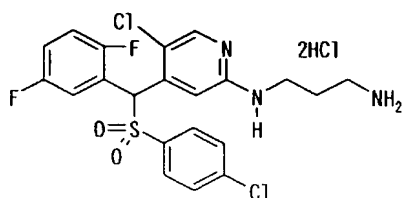
[0952] 実施例162で得た3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸t-ブチル(70mg, 0. 13mmol)のメタノール(6ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して標記化合物(61mg, 82%)を油状物質として得た。

[0953]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 45(9H, s), 1. 77(2H, m), 3. 23(2H, m), 3. 42(2H, m), 4. 89(1H, br), 5. 36(1H, br), 6. 10(1H, s), 6. 90(1H, m), 7. 02(1H, m), 7. 24(1H, s), 7. 42(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 49(1H, m), 7. 59(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 95(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 586( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0954] 実施例173: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩

[0955] [化53]



[0956] 3-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸t-ブチル(70mg, 0.13mmol)に20%塩酸-メタノール溶液(2ml)を加えて2時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をエタノールから結晶化して標記化合物を白色固体(42mg, 83%)として得た。

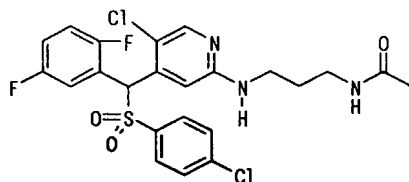
[0957]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.83(2H, m), 2.87(2H, m), 3.33(2H, m), 6.16(1H, s), 7.28(1H, m), 7.36(1H, s), 7.38(1H, m), 7.52(1H, m), 7.69(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s)

mp: 193–195°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 2\text{HCl}$ : 理論値: C, 45.10; H, 3.78; N, 7.51; S, 5.73; Cl, 25.36; F, 6.79. 実測値: C, 44.55; H, 3.74; N, 7.52; S, 5.73; Cl, 25.09; F, 6.73.

[0958] 実施例174: N-[3-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド

[0959] [化54]



[0960] N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メ

チル]ピリジン-2-イル]プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩(47mg, 0.084mmol)の塩化メチレン溶液(5.0ml)にピリジン(17  $\mu$ l, 0.34mmol)、無水酢酸(9.5  $\mu$ l, 0.10mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(35mg, 79%)を得た。これをエーテル中で結晶化して、白色固体(27mg)を得た。

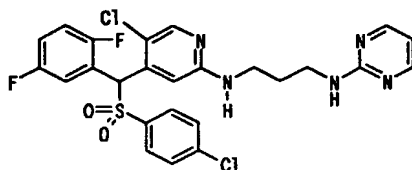
[0961]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80(2H, m), 2.02(3H, s), 3.36(2H, m), 3.45(2H, m), 5.25(1H, br), 6.12(1H, s), 6.15(1H, m), 6.93(1H, m), 7.04(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s).

mp: 103–105°C.

FAB-MS: 528.0740 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として、計算値: 528.0727).

[0962] 実施例175: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N'-(ピリミジン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン

[0963] [化55]



[0964] 実施例173で得たN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩(76mg, 0.136mmol)の1, 4-ジオキサン溶液(1.0ml)にトリエチルアミン(76  $\mu$ l, 0.54mmol)、2-クロロピリミジン(23mg, 0.20mmol)を加えて80°Cで19時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後に、酢酸エチルで希釈した。これを水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥した。これを濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(50mg, 65%)を得た。これをエタノール中で結晶化して、白色固体(36mg)を得た。

[0965]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94(2H, m), 3.48(2H, m), 3.59(2H,

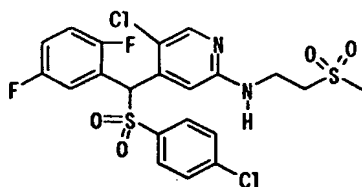
m), 5.33(1H, br), 5.60(1H, br), 6.12(1H, s), 6.56(1H, t, J=4.8Hz), 6.92(1H, m), 7.03(1H, m), 7.24(1H, s), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, s), 8.32(1H, d, J=4.8Hz).

mp: 176–178°C.

FAB-MS: 564.0811 ( $C_{25}H_{22}ClF_2NO_2S$ として、計算値: 564.0839).

[0966] 実施例176: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ピリジン

[0967] [化56]



[0968] 実施例163で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(2-メチルチオエチル)アミノ]ピリジン(29mg, 0.061mmol)のメタノール(3ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(15mg)を加え、30%過酸化水素水(1.5ml)を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物(24mg, 73%)を白色固体として得た。

[0969]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.98(3H, s), 3.37(2H, t, J=6.0Hz), 3.94(2H, m), 5.38(1H, m), 6.10(1H, s), 6.90(1H, m), 7.01(1H, m), 7.32(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, s).

mp: 134–136°C.

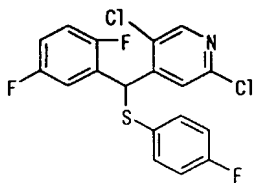
元素分析:  $C_{21}H_{18}ClF_2NO_2S$ : 理論値: C, 47.11; H, 3.39; N, 5.23; S, 11.98.

実測値: C, 46.80; H, 3.35; N, 5.30; S, 11.84.

[0970] 実施例177: 2,5-ジクロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニル)

チオ)メチル]ピリジン

[0971] [化57]



[0972] 参考例24で得た2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(1. 22g, 4. 8mmol)を塩化チオニル(5. 0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え4時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣に1, 4-ジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-フルオロベンゼンチオール(730mg, 5. 7mmol)と炭酸カリウム(2. 07g, 15mmol)を窒素雰囲気下加えて室温で24時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(120ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール中で結晶化させて、標記化合物(950mg, 49%)を無色針状晶として得た。

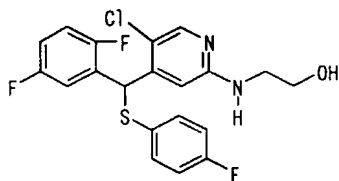
[0973]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5. 92(1H, s), 6. 94–7. 04(4H, m), 7. 19(1H, m), 7. 33–7. 4(2H, m), 7. 57(1H, s), 8. 33(1H, s).

mp: 95–97°C.

MSm/z: 400( $\text{M}^+ + 1$ )

[0974] 実施例178: 2-[[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

[0975] [化58]



[0976] 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン(200mg, 0. 50mmol)と2-アミノエタノール(300  $\mu$ l)の1, 4-ジオキサ

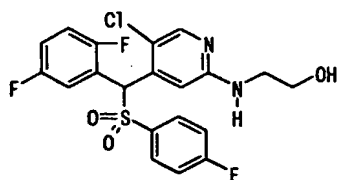
ン(1.5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(120mg, 56%)を油状物質として得た。

[0977]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.53(2H, m), 3.82(2H, m), 4.95(1H, br), 5.89(1H, s), 6.74(1H, s), 6.90–7.00(4H, m), 7.16(1H, m), 7.31–7.36(2H, m), 7.99(1H, s).

MSm/z: 425 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[0978] 実施例179: 2-[[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

[0979] [化59]



[0980] 2-[[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール(119mg, 0.27mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、19時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、エタノールより結晶化して標記化合物(65mg, 56%)を針状晶として得た。

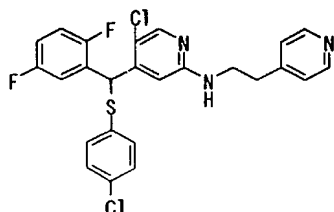
[0981]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.61(2H, m), 3.88(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.09(1H, s), 6.90(1H, m), 7.04(1H, m), 7.10–7.18(2H, m), 7.42(1H, s), 7.49(1H, m), 7.66–7.71(2H, m), 7.95(1H, s).

mp: 157–158°C.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 52.58; H, 3.53; N, 6.13; S, 7.02; Cl, 7.76; F, 12.48. 実測値: C, 52.18; H, 3.51; N, 6.19; S, 7.10; Cl, 7.82; F, 12.38.

[0982] 実施例180: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ]ピリジン

[0983] [化60]



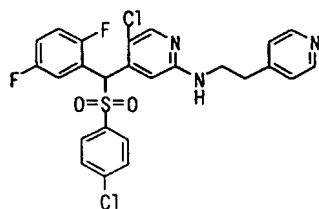
[0984] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(220mg, 0.528mmol)および4-(2-アミノエチル)ピリジン(400  $\mu$ l)のジオキサン(1.5ml)溶液を封管中120℃にて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン=1:30の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(114mg, 0.227mmol, 43%)を無色油状物質として得た。

[0985]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.54–3.65(2H, m), 4.70–4.81(1H, m), 5.96(1H, s), 6.64(1H, s), 6.90–7.03(2H, m), 7.05–7.16(3H, m), 7.22(4H, s), 8.03(1H, s), 8.53(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 501 ( $\text{M}^+$ ).

[0986] 実施例181: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ]ピリジン

[0987] [化61]



[0988] 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ]ピリジン(110mg, 0.219mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(34mg)を加えた。反応液を室温にて22時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(102mg, 0.191mmol, 87%)を淡黄白色固体として得た。得られた固体をジイソプロピルエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(87mg)を白色粉末として得た。

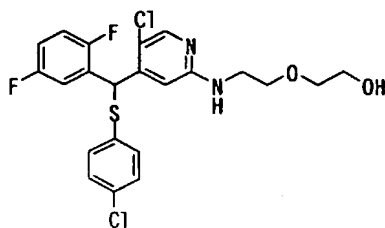
[0989]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.96(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.68(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.72(1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.12(1H, s), 6.89-6.96(1H, m), 6.98-7.08(1H, m), 7.20(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.24(1H, s), 7.40-7.50(3H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03(1H, s), 8.56(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

mp: 148-150°C.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.19; H, 3.58; N, 7.86; Cl, 13.27; F, 7.11; S, 6.00. 実測値: C, 56.01; H, 3.57; N, 7.93; Cl, 13.27; F, 7.04; S, 6.16.

[0990] 実施例182: 2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール

[0991] [化62]

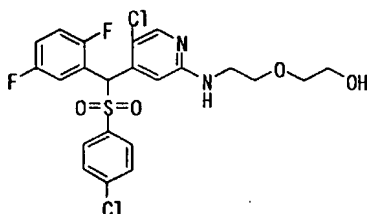


[0992] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(210mg, 0. 504mmol)および2-(2-アミノエトキシ)エタノール(400  $\mu$ l)のジオキサン(1. 5ml)溶液を封管中120℃にて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、30%メタノール/塩化メチレンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(85mg, 0. 175mmol, 35%)を無色油状物質として得た。

[0993]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 11(1H, brs), 3. 53(2H, q,  $J=5. 3\text{Hz}$ ), 3. 61(2H, t,  $J=4. 4\text{Hz}$ ), 3. 70(2H, t,  $J=5. 1\text{Hz}$ ), 3. 72–3. 80(2H, m), 4. 95(1H, t,  $J=5. 6\text{Hz}$ ), 5. 97(1H, s), 6. 71(1H, s), 6. 80–7. 03(2H, s), 7. 08–7. 17(1H, m), 7. 18–7. 30(4H, m), 8. 03(1H, s).  
MS( $m/z$ ): 484( $M^+$ ).

[0994] 実施例183: 2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール

[0995] [化63]



[0996] 2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]

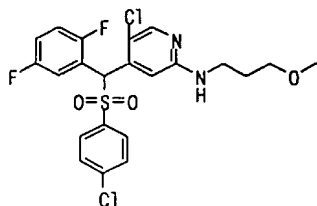
]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール(80mg, 0.155mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(32mg)を加えた。反応液を室温にて24時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(70mg, 0.135mmol, 87%)をアモルファス状物質として得た。得られたアモルファス状物質をエーテル-ヘキサンにて固体化し、ろ過後、標記化合物(55mg)を白色粉末として得た。

[0997]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, brs), 3.55–3.63 (2H, m), 3.66 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.78–3.85 (2H, m), 5.03–5.13 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.89–6.97 (1H, m), 6.98–7.08 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.48–7.56 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s). mp: 113–115°C.

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 51.07; H, 3.90; N, 5.41; Cl, 13.70; F, 7.34; S, 6.20. 実測値: C, 50.81; H, 3.83; N, 5.49; Cl, 13.64; F, 7.46; S, 6.34.

[0998] 実施例184: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(3-メトキシプロピル)アミノ]ピリジン

[0999] [化64]



[1000] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(216mg, 0.518mmol)および3-メトキシプロピルアミン(2

00  $\mu$ l) のジオキサン(1.5ml) 溶液を封管中120°Cにて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、淡黄色油状物質(101mg)を得た。

得られた淡黄色油状物質(101mg)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(41mg)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(90mg, 0.180mmol, 35%)を白色固体として得た。得られた固体をエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(64mg)を白色粉末として得た。

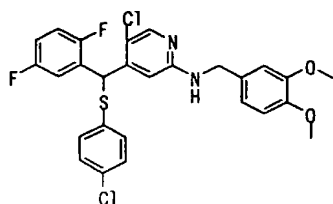
[1001]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.87–1.98(2H, m), 3.39(3H, s), 3.46(2H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.09(1H, brt,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.13(1H, s), 6.88–6.96(1H, m), 6.98–7.08(1H, m), 7.20(1H, s), 7.43(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.50–7.57(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s).

mp: 146–148°C.

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52.70; H, 4.02; N, 5.59; Cl, 14.14; F, 7.58; S, 6.40. 実測値: C, 52.72; H, 3.95; N, 5.78; Cl, 14.14; F, 7.75; S, 6.54.

[1002] 実施例185: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン

[1003] [化65]



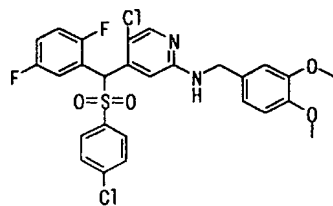
[1004] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(218mg, 0. 523mmol)および3, 4-ジメトキシベンジルアミン(400  $\mu$ l)のジオキサン(1. 5ml)溶液を封管中120℃にて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(140mg, 0. 256mmol, 49%)をアモルファス状物質として得た。

[1005]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 86(3H, s), 3. 88(3H, s), 4. 42(2H, d,  $J=5. 6\text{Hz}$ ), 4. 99(1H, t,  $J=5. 6\text{Hz}$ ), 5. 95(1H, s), 6. 68(1H, s), 6. 80–7. 02(6H, m), 7. 12–7. 21(4H, m), 8. 05(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 547( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1006] 実施例186: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン

[1007] [化66]



[1008] 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン(131mg, 0. 239mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(31mg)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、メタノールを減圧にて

留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、35%酢酸エチル／ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(75mg, 0.129mmol, 54%)を白色固体として得た。得られた白色固体をエーテル／ヘキサンにて洗浄後、ろ過し、標記化合物を白色粉末として得た。

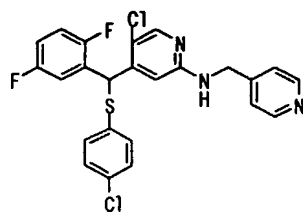
[1009]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89(6H, s), 4.48–4.51(2H, m), 5.08–5.15(1H, m), 6.12(1H, s), 6.85–7.05(5H, m), 7.24(1H, s), 7.28–7.35(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.01(1H, s).

mp: 204–206°C.

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OCl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 55.97; H, 3.83; N, 4.83; Cl, 12.24; F, 6.56; S, 5.53. 実測値: C, 56.05; H, 3.82; N, 4.87; Cl, 12.30; F, 6.60; S, 5.73.

[1010] 実施例187: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン

[1011] [化67]



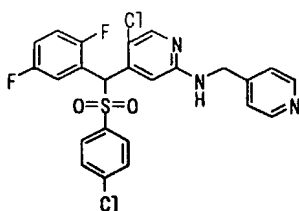
[1012] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(229mg, 0.550mmol)および4-アミノメチルピリジン(200  $\mu\text{l}$ )のジオキサン(1.5ml)溶液を封管中120°Cにて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:3の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(37mg, 0.076mmol, 14%)をアモルファス状物質として得た。

[1013]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.06 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.90–7.09 (3H, m), 7.13–7.30 (6H, m), 8.05 (1H, s), 8.55 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 488 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1014] 実施例188: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン

[1015] [化68]



[1016] 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン (35mg, 0.072mmol) のメタノール (2ml) 溶液に氷冷にて30%過酸化水素水 (3ml) およびセモリブデン酸六アンモニウム四水和物 (23mg) を加えた。反応液を室温にて22時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン=1:30溶出液より得た分画を減圧濃縮し淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体をエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (16mg, 0.031mmol, 43%) を白色粉末として得た。

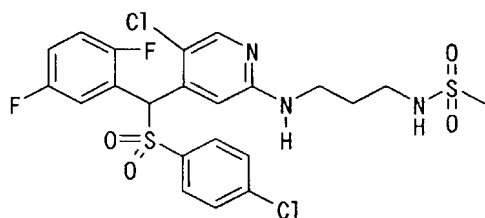
[1017]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.63 (2H, dd,  $J=6.1, 2.9\text{Hz}$ ), 5.20 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, s), 6.87–6.95 (1H, m), 6.99–7.08 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.35–7.40 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.59 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

mp: 141–142°C.

FAB-MS: 520. 0465 ( $C_{24}H_{18}O_2N_3ClF_2S$ として、計算値: 520. 0461).

[1018] 実施例189: N-[3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]メタンスルホンアミド

[1019] [化69]



[1020] 実施例173で得たN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩(60mg, 0. 107mmol)の塩化メチレン溶液(5. 0ml)にトリエチルアミン(70  $\mu$ l, 0. 05mmol)、メタンスルホニル=クロリド(10  $\mu$ l, 0. 13mmol)を加えて20分間攪拌した。反応液にエーテル(50ml)を加えた後に、水、飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(60mg, 99%)を得た。これをエタノール中で結晶化して、白色固体(46mg)を得た。

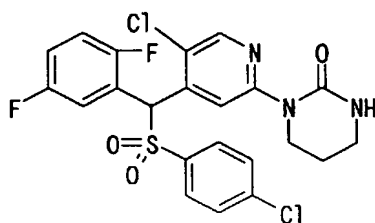
[1021]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1. 86(2H, quint,  $J=6.0$ Hz), 2. 95(3H, s), 3. 21(2H, q,  $J=6.0$ Hz), 3. 55(2H, q,  $J=6.0$ Hz), 4. 99(1H, br), 5. 65(1H, br), 6. 11(1H, s), 6. 91(1H, m), 7. 03(1H, m), 7. 29(1H, s), 7. 44(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7. 49(1H, m), 7. 60(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8. 00(1H, s).

mp: 138–139°C.

元素分析:  $C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_3O_2S$ : 理論値: C, 46. 81; H, 3. 75; N, 7. 44; S, 11. 36. ; F, 6. 73; Cl, 12. 56; 実測値: C, 46. 81; H, 3. 72; N, 7. 43; S, 11. 39; F, 6. 80; Cl, 12. 41.

[1022] 実施例190: 1-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]テトラヒドロピリミジン-2-オン

[1023] [化70]



[1024] 実施例173で得たN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩(51mg, 0.091mmol)の塩化メチレン溶液(5.0ml)にトリエチルアミン(51  $\mu$ l, 0.36mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(16.2mg, 0.10mmol)を加えて17時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80ml)を加えた後に、水、飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解して炭酸カリウム(27.2mg, 0.2mol)を加えて50℃で24時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後に水を加えた。酢酸エチル(60ml)にて希釈した後に有機層を分取して、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、標記化合物(15mg, 99%)を白色固体として得た。

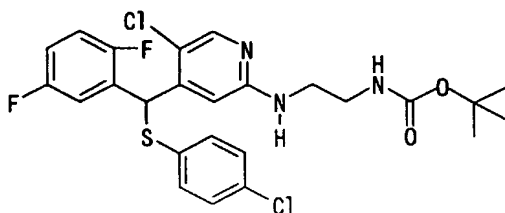
[1025]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12(2H, m), 3.46(2H, m), 3.99(2H, m), 5.22(1H, br), 6.26(1H, s), 6.96(1H, m), 7.03(1H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, m), 7.76(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s), 8.93(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 512( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

mp: >230℃.

[1026] 実施例191: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸t-ブチル

[1027] [化71]



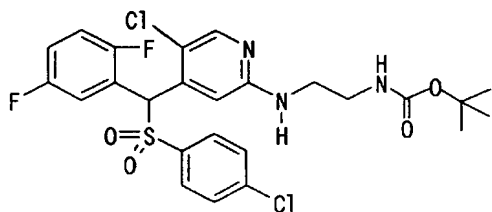
[1028] 実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(610mg, 1.46mmol)と(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(700mg, 4.38mmol)の1, 4-ジオキサン(6.0ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で4日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製して、標記化合物(176mg, 22%)を油状物質として得た。

[1029]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 3.36(2H, m), 3.42(2H, m), 5.01(1H, br), 5.12(1H, br), 5.95(1H, s), 6.90–7.04(2H, m), 7.13(1H, m), 7.21(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.00(1H, s).

MSm/z: 540( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1030] 実施例192: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル

[1031] [化72]



[1032] 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル(176mg, 0.32mmol)のメタノール(6ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30

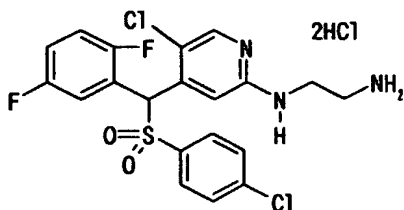
%過酸化水素水(3ml)を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して標記化合物(148mg, 81%)を油状物質として得た。

[1033]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.39(2H, m), 3.49(2H, m), 5.03(1H, br), 5.29(1H, br), 6.12(1H, s), 6.91(1H, m), 7.03(1H, m), 7.24(1H, s), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s).

MSm/z: 572( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1034] 実施例193: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩

[1035] [化73]



[1036] 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸t-ブチル(146mg, 0.25mmol)に20%塩酸-メタノール溶液(1ml)を加えて1時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をエタノールから結晶化して標記化合物(106mg, 76%)を得た。

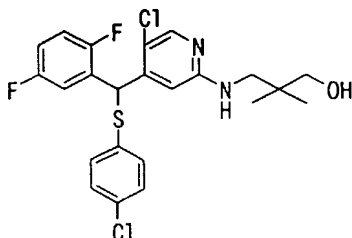
[1037]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.99(2H, m), 3.51(2H, m), 6.17(1H, s), 7.28(1H, m), 7.38(1H, m), 7.39(1H, s), 7.52(1H, m), 7.69(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s).

mp: 163–166°C.

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 43.34; H, 3.64; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 25.59; F, 6.86. 実測値: C, 43.32; H, 3.55; N, 7.67; S, 5.83; Cl, 25.84; F, 6.87.

[1038] 実施例194: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

[1039] [化74]



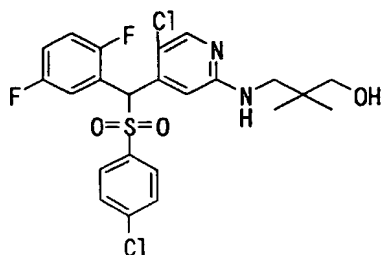
[1040] 実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(191mg, 0.458mmol)および3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(515mg, 5.00mmol)のジオキサン(1.5ml)溶液を封管中120℃にて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(199mg, 0.412mmol, 90%)をアモルファス状物質として得た。

[1041]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91(6H, s), 3.12-3.28(4H, m), 4.73(1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.87(1H, brs), 5.92(1H, s), 6.62(1H, s), 6.92-7.07(2H, m), 7.16-7.32(5H, m), 7.96(1H, m).

$\text{MSm/z}$ : 483( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1042] 実施例195: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

[1043] [化75]



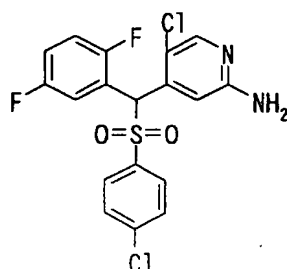
[1044] 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(188mg, 0.389mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(35mg)を加えた。反応液を室温にて13時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1の溶出液より得た分画を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた白色固体をエーテル-ヘキサンにて固体化し、洗浄後、ろ取し、標記化合物(156mg, 0.303mmol, 78%)を白色粉末として得た。

[1045]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(3H, s), 0.95(3H, s), 3.20(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.27(2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.68(1H, brs), 4.94(1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.09(1H, s), 6.86-6.95(1H, m), 7.00-7.09(1H, m), 7.29(1H, s), 7.40-7.52(3H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s).  
mp: 176-178°C

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 53.60; H, 4.30; N, 5.44; Cl, 13.76; F, 7.37; S, 6.22. 実測値: C, 53.50; H, 4.26; N, 5.44; Cl, 13.78; F, 7.31; S, 6.30.

[1046] 実施例196: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1047] [化76]



[1048] 実施例186で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン(43mg, 0.074mmol)のアセトニトリル(4ml)/水(1ml)混合溶液に氷冷にて硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(100mg)を加え1.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(12mg, 0.028mmol, 38%)を淡黄白色粉末として得た。

[1049]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.65(2H, brs), 6.13(1H, s), 6.89–6.98(1H, m), 7.00–7.09(1H, m), 7.33(1H, s), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49–7.57(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s).

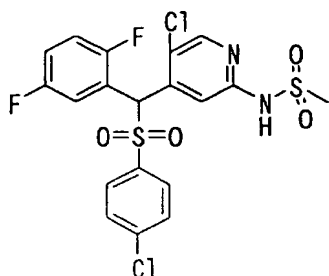
mp: 147–150°C.

MSm/z: 429( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 50.36; H, 2.82; N, 6.53; Cl, 16.52; F, 8.85; S, 7.47. 実測値: C, 50.46; H, 2.68; N, 6.63; Cl, 16.42; F, 9.00; S, 7.66.

[1050] 実施例197: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1051] [化77]



[1052] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(106mg, 0.247mmol)のピリジン(2ml)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(29 $\mu$ l, 0.370mmol)を加えた。反応溶液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(58mg, 0.114mmol, 46%)を白色固体として得た。得られた白色固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(28mg)を白色粉末として得た。

[1053]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35(3H, s), 6.19(1H, s), 6.90–6.99(1H, m), 7.01–7.10(1H, m),

7.4

2–7.53(3H, m), 7.60–7.70(3H, m), 7.97(1H, s),

8.32(1H, s).

mp: 220–222°C.

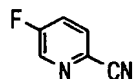
MSm/z: 507 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

FAB-MS: 506.9824 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NCl}_2\text{F}_2\text{S}_2$  として計算値: 506.9818).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 44.98; H, 2.78; N, 5.52; Cl, 13.98; F, 7.49; S, 12.64. 実測値: C, 45.35; H, 2.85; N, 5.63; Cl, 13.49; F, 7.34; S, 12.69.

[1054] 参考例35: 5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル

[1055] [化78]

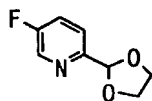


[1056] フッ化水素-ピリジン(100ml)に、氷冷下、5-アミノ-2-シアノピリジン(24.5g, 0.206mol)を加え10分間攪拌した。次いで亜硝酸ナトリウム(15.6g, 0.226mol)を加え、室温にて10分間攪拌した後、50℃にて2時間攪拌した。反応溶液に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(16.0g, 0.131mmol, 64%)を無色針状晶として得た。

[1057]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.57(1H, ddd,  $J=8.6, 8.6, 3.1\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J=8.6, 4.4\text{Hz}$ ), 8.60(1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ).  
 IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3095, 2237, 1577, 1467, 1409, 1375, 1272, 1240, 1197, 1120, 1010.  
 MS $m/z$ : 122( $\text{M}^+$ ).  
 EI-MS: 122.0293( $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_2$ として計算値: 122.0280).

[1058] 参考例36: 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン

[1059] [化79]



[1060] -75℃、アルゴン雰囲気下、5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル(6.54g, 53.8mmol)のジクロロメタン(150ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01Mヘキサン溶液, 58ml, 58.9mmol)を滴下し、3時間攪拌した。同温にて塩酸(80ml)(濃塩酸:水=1:

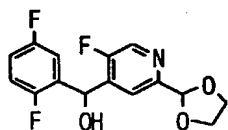
3)を加え室温まで昇温した。ジクロロメタン層を分離後、水層に炭酸水素ナトリウムを加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。先に得られたジクロロメタン層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

合わせた残渣のベンゼン(150ml)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(1.02g, 5.36mmol)およびエチレングリコール(30ml, 0.536mol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。冷却後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(3.33g, 19.7mmol, 37%)を赤褐色油状物質として得た。

- [1061]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02–4.21(4H, m), 5.85(1H, s), 7.45(1H, ddd,  $J=8.3, 8.3, 2.9\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=8.3, 4.5\text{Hz}$ ), 8.48(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 170( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1062] 参考例37: 4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン

- [1063] [化80]



- [1064]  $-75^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン(690mg, 4.08mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(1.8Mヘプタン溶液, 12ml, 21.5mmol)を加え2時間攪拌した。反応溶液に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(2.1ml, 19.5mmol)を滴下し2.5時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出して、飽和食塩水で洗浄した。

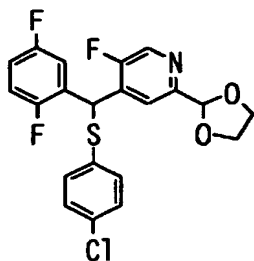
得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物

(2. 53g, 8. 03mmol, 73%)を白色粉末として得た。

- [1065]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 65 (1H, d,  $J=4. 6\text{Hz}$ ), 4. 05–4. 21 (4H, m), 5. 84 (1H, s), 6. 35 (1H, d,  $J=4. 6\text{Hz}$ ), 6. 96–7. 05 (2H, m), 7. 09–7. 26 (1H, m), 7. 76 (1H, d,  $J=5. 9\text{Hz}$ ), 8. 40 (1H, d,  $J=1. 5\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 312 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1066] 実施例198: 4-[ (4-クロロフェニルチオ) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン

- [1067] [化81]



- [1068] アルゴン雰囲気下、4-[ (2, 5-ジフルオロフェニル) ヒドロキシメチル ]-2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン (2. 5g, 8. 03mmol) のジクロロメタン溶液

(30ml) に、氷冷下トリエチルアミン (1. 7ml, 12. 0mmol)、メタンスルホニルクロリド (850  $\mu\text{l}$ , 10. 4mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

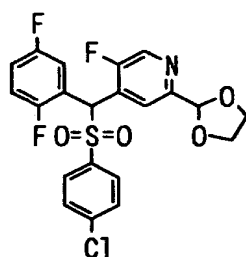
残渣のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (1. 39g, 9. 64mmol)、炭酸カリウム (1. 66g, 12. 0mmol) を加えて50  $^{\circ}\text{C}$  で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得

られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=4:1)の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(2.86g, 5.85mmol, 81%)を黄色油状物質として得た。

- [1069]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.06–4.18(4H, m), 5.82(1H, s), 5.94(1H, s), 6.96–7.03(2H, m), 7.20–7.28(5H, m), 7.71(1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.38(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).  
MSm/z: 438( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1070] 実施例199: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン

- [1071] [化82]



- [1072] 4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン (2.80g, 6.39mmol)  
のメタノール(50ml)溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(200mg)、30%過酸化水素水(30ml)を加えて3時間攪拌した。水を加え析出した固体をろ取り、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物

(1.39g, 2.96mmol, 46%)を白色粉末として得た。

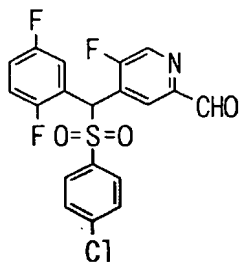
- [1073]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.08–4.28(4H, m), 4.08–4.28(4H, m), 5.88(1H, s), 6.10(1H, s), 6.94–7.00(1H, m), 7.03–7.10(1H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),

7. 66–7. 70(1H, m), 8. 17(1H, d,  $J=5.9$ Hz), 8. 41(1H, s).

MSm/z: 470 ( $M^+ + H$ ).

[1074] 実施例200: 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-フルオロピリジン-2-イル]カルバルデヒド

[1075] [化83]



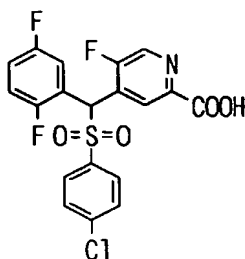
[1076] 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]-2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-フルオロピリジン (2. 60g, 5. 53mmol) の1, 4-ジオキサン(40ml) 溶液に濃塩酸(20ml)を加えて室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1) 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(1. 86g, 4. 37 mmol, 79%)を白色粉末として得た。

[1077]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 13(1H, s), 6. 93–6. 99(1H, m), 7. 05–7. 10(1H, m), 7. 45(2H, d,  $J=7.8$ Hz), 7. 65(2H, d,  $J=7.8$ Hz), 7. 70–7. 75(1H, m), 8. 59(1H, s), 8. 60(1H, s), 10. 06(1H, s).

MSm/z: 426 ( $M^+ + H$ ).

[1078] 実施例201: 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-フルオロピコリン酸

[1079] [化84]



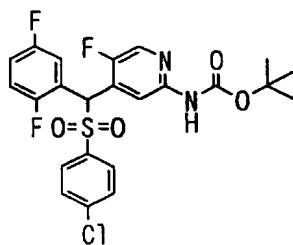
[1080] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]カルバルデヒド(700mg, 1.64mmol)のギ酸(10ml)溶液に、30%過酸化水素水(562  $\mu$ l, 4.93mmol)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶し、標記化合物(656mg, 1.48mmol, 91%)を白色粉末として得た。

[1081]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.14(1H, s), 6.93–7.00(1H, m), 7.05–7.11(1H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75–7.79(1H, m), 8.47(1H, s), 8.85(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).  
 IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3288, 2942, 1751, 1722, 1693, 1608, 1575, 1492, 1398, 1326, 1290, 1241, 1182, 1147, 1089, 1043, 1014)  
 mp: 208–209°C.  
 MS $m/z$ : 442( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 50.12; H, 2.77; Cl, 7.79; F, 12.52; N, 3.08; S, 7.04. 実測値: C, 50.49; H, 2.97; Cl, 7.53; F, 12.02; N, 3.11, S, 6.89.

[1082] 実施例202: [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1083] [化85]



[1084] アルゴン雰囲気下、4-[4-クロロフェニルスルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピコリン酸(240mg, 0.543mmol)のt-ブタノール(2ml)とトルエン(5ml)

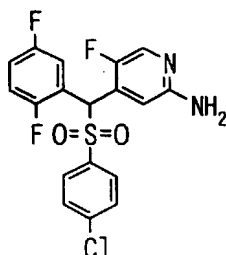
の混合溶液に、ジフェニルリン酸アジド(162 $\mu$ l, 0.762mmol), トリエチルアミン(151 $\mu$ l, 1.09mmol)を加え加熱還流下15時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=4:1)溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(181mg, 0.353mmol, 65%)を白色粉末として得た。

[1085]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (9H, s), 6.07 (1H, s), 6.93–6.99 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, brs), 7.70 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.71–7.75 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 442 ( $\text{M}^+ - \text{tBu} + 2\text{H}$ ).

[1086] 実施例203: 4-[4-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]アミン

[1087] [化86]



[1088] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル (170mg, 0.331mmol) のエタノール (5ml) 溶液に濃塩酸 (5ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン:酢酸エチルから再結晶し標記化合物 (110mg, 0.266mmol, 81%) を淡紫色粉末として得た。

[1089]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.51 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.92–6.97 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.16 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.61–7.65 (1H, m), 7.63 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, s). IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3645, 3174, 1631, 583, 1565, 1496, 1427, 1396, 1330, 1278,

1236, 1178, 1151, 108

5, 1014.

mp: 181–183°C.

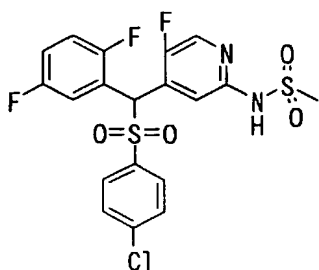
MSm/z: 413 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52.37; H, 2.93; Cl, 8.59; F, 13.

81; N, 6.79; S, 7.77. 実測値: C, 52.09; H, 2.88; Cl, 8.57; F, 13.54; N, 6.90; S, 7.81.

[1090] 実施例204: N-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1091] [化87]



[1092] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]アミン (54mg, 0.131mmol) およびピリジン (16  $\mu$ l, 0.197mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に氷冷にてメタンスルホニル=クロリド (12  $\mu$ l, 0.157mmol) を加えた。反応液を室温にて7時間攪拌後、ピリジン (16  $\mu$ l, 0.197mmol) およびメタンスルホニル=クロリド (12  $\mu$ l, 0.157mmol) を加えた。反応液を室温にて17時間攪拌後、ピリジン (16  $\mu$ l, 0.197mmol) およびメタンスルホニル=クロリド (12  $\mu$ l, 0.157mmol) を加えた。反応液を室温にて2時間攪拌後、ピリジン (16  $\mu$ l, 0.197mmol) およびメタンスルホニル=クロリド (12  $\mu$ l, 0.157mmol) を加えた。反応液を室温にて21時間攪拌後、ピリジン (16  $\mu$ l, 0.197mmol) およびメタンスルホニル=クロリド (12  $\mu$ l, 0.157mmol) を加えた。反応液を室温にて2時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (54mg, 0.110mmol, 84%) を白色固体として得た。得られた白色固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

[1093]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.30 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.90–6.99 (1H, m), 7.02–7.10 (1H, m), 7.46 (2H, d, 8.8Hz), 7.58–7.69 (3H, m), 7.83–7.91 (2H, m), 8.21 (1H, s).

mp: 217–219°C.

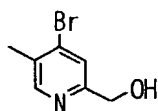
MSm/z: 490 ( $\text{M}^+$ ).

EI-MS: 490. 0008 ( $C_{19}H_{14}O_2NClF_3S$  として計算値: 490. 0036).

元素分析:  $C_{19}H_{14}O_2NClF_3S$ : 理論値: C, 46. 49; H, 2. 87; N, 5. 71; Cl, 7. 22; F, 11. 61; S, 13. 06. 実測値: C, 46. 90; H, 2. 95; N, 5. 78; Cl, 7. 33; F, 11. 56; S, 13. 04.

[1094] 参考例38: (4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)メタノール

[1095] [化88]



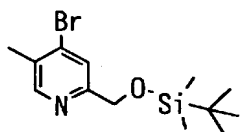
[1096] アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-2, 5-ジメチルピリジン=1-オキシド (9. 8g, 48. 5mmol) のジクロロメタン溶液 (100ml) に、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (20. 6ml, 0. 146mol) を加えて20分間攪拌し、室温にて7. 5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣のジクロロメタン溶液 (50ml) に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加えて14時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル (=1:1) 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (8. 17g, 40. 4mmol, 83%) を黄色粉末として得た。

[1097]  $^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2. 38 (3H, s), 3. 42 (1H, s), 4. 71 (2H, s), 7. 48 (1H, s), 8. 35 (1H, s).

MSm/z: 202 ( $M^+ + H$ ).

[1098] 参考例39: 4-ブロモ-2-[(t-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-5-メチルピリジン

[1099] [化89]

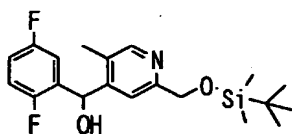


[1100] 窒素雰囲気下、(4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)メタノール (7.96g, 39.4mmol) のジクロロメタン溶液 (100ml) に、氷冷下イミダゾール (2.95g, 43.3mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (481mg, 3.94mmol)、*t*-ブチルクロジメチルシラン (6.53g, 43.3mmol) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (12.4g, 39.4mmol, quant.) を淡黄色油状物質として得た。

[1101]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 2.36 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, s).  
MSm/z: 316 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1102] 参考例40: 2-[(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン

[1103] [化90]



[1104]  $-78^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-2-[(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-5-メチルピリジン (200mg, 0.632mmol) のジエチルエーテル (3ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.58M ヘキサン溶液, 400  $\mu\text{l}$ , 0.632mmol) を加え1時間攪拌した。反応溶液に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (69  $\mu\text{l}$ , 0.632mmol) を滴下し1時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出して、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグ

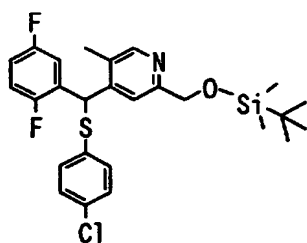
ネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(178mg, 0.469mmol, 74%)を白色粉末として得た。

[1105]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06(3H, s), 0.09(3H, s), 0.91(9H, s), 2.26(3H, s), 2.52(1H, brs), 4.79(2H, s), 6.24(1H, s), 6.95–7.10(3H, m), 7.58(1H, s), 8.27(1H, s).

MSm/z: 380( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1106] 実施例205: 2-[(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

[1107] [化91]



[1108] アルゴン雰囲気下、2-[(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン(8.0g, 21.1mmol)のジクロロメタン溶液

(100ml)に、氷冷下トリエチルアミン(4.41ml, 31.7mmol)、メタンスルホニルクロリド(2.2ml, 27.4mmol)を加えて室温で50分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

残渣のジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(3.66g, 25.3mmol)、炭酸カリウム(4.38g, 31.7mmol)を加えて50℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=5:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物

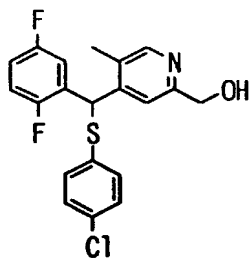
(9. 3g, 18. 4mmol, 87%)を淡黄色油状物質として得た。

[1109]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 04 (3H, s), 0. 08 (3H, s), 0. 91 (9H, s), 2. 33 (3H, s), 4. 77 (2H, d,  $J=4. 2\text{Hz}$ ), 5. 83 (1H, s), 6. 92–7. 00 (2H, m), 7. 20 (4H, s), 7. 33–7. 38 (1H, m), 7. 56 (1H, s), 8. 29 (1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 506 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1110] 実施例206: 4-[ (4-クロロフェニルチオ) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-メチルピリジン-2-イルメタノール

[1111] [化92]



[1112] 2-[ (t-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル ]-4-[ (4-クロロフェニルチオ) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-メチルピリジン (200mg, 0. 395mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3ml)

に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1. 0Mテトラヒドロフラン溶液,  $593\mu\text{l}$ , 0. 593 mmol) を加えて20分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (150mg, 0. 384 mmol, 97%) を無色油状物質として得た。

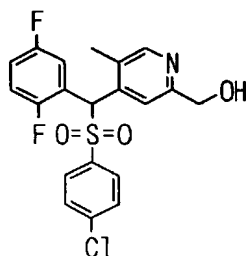
[1113]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 31 (3H, s), 3. 54 (1H, brs), 4. 72 (2H, s), 5. 81 (1H, s), 6. 94–7. 03 (2H, m), 7. 20 (4H, s), 7. 22–7. 28 (1H, m), 7. 33 (1H, s), 8. 35 (1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 392 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1114] 実施例207: 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル

]-5-メチルピリジン-2-イル]メタノール

[1115] [化93]



[1116] [4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]メタノール(6.5g, 16.6mmol)のメタノール(150ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(500mg)、30%過酸化水素水(150ml)を加えて23時間攪拌した。水を加え析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物

(4.0g, 9.44mmol, 57%)を白色粉末として得た。

[1117]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13(3H, s), 3.53(1H, brs), 4.80(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.85(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.88(1H, s), 6.90–6.96(1H, m), 7.01–7.07(1H, m), 7.43(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.63–7.67(1H, m), 7.93(1H, s), 8.36(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3179, 1604, 1573, 1492, 1427, 1394, 1349, 1322, 1280, 1234, 1151, 1085, 1039, 1010.

mp: 196–198 °C.

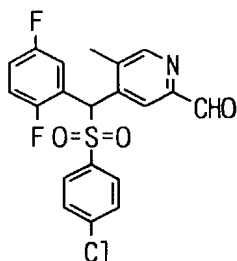
MSm/z: 424( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ : 理論値: C, 56.67; H, 3.80; Cl, 8.36; F, 8.96; N, 3.30; S, 7.56. 実測値: C, 56.41; H, 3.83; Cl, 8.28; F, 8.89; N, 3.

31;S, 7. 67.

[1118] 実施例208: 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-メチルピリジン-2-イル]カルバルデヒド

[1119] [化94]



[1120] 窒素雰囲気下、[4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]メタノール(200mg, 0. 472mmol)のジクロロメタン

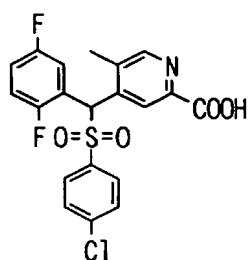
(5ml)溶液に、ジメチルスルホキシド(164  $\mu$ l, 2. 36mmol)、トリエチルアミン(329  $\mu$ l, 2. 36mmol)、三酸化硫黄ピリジン錯塩(255mg, 1. 42mmol)を加えて室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(160mg, 0. 379mmol, 80%)を白色粉末として得た。

[1121]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 29(3H, s), 5. 94(1H, s), 6. 92-6. 97(1H, m), 7. 02-7. 08(1H, m), 7. 43(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 62(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 70-7. 75(1H, m), 8. 57(1H, s), 8. 59(1H, s), 10. 08(1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 422( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1122] 実施例209: 4-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル ]-5-メチルピコリン酸

[1123] [化95]



[1124] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]カルバルデヒド(150mg, 0.356mmol)のギ酸(3ml)溶液に、30%過酸化水素水(121  $\mu$ l, 1.07mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え析出した固体をろ取り、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶し、標記化合物

(140mg, 0.320mmol, 90%)を白色粉末として得た。

[1125]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33(3H, s), 5.96(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 7.02–7.08(1H, s), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64(2H, d,  $J=8.6$ ), 7.74–7.78(1H, m), 8.45(1H, s), 8.81(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1922, 1683, 1598, 1488, 1450, 1428, 1396, 1375, 1326, 1290, 1236, 1174, 47, 1085, 1047, 1014.

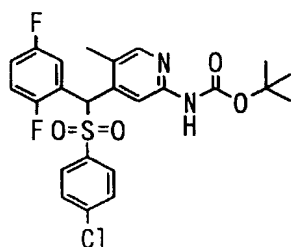
mp: 105–107°C.

MS $m/z$ : 438( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 53.22; H, 3.46; Cl, 7.85; F, 8.42; N, 3.10; S, 7.10. 実測値: C, 53.44; H, 3.90; Cl, 7.47; F, 8.06; N, 3.07; S, 6.95.

[1126] 実施例210: [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1127] [化96]



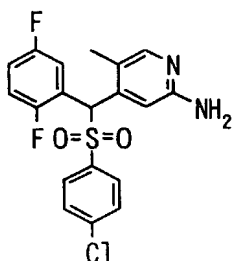
[1128] アルゴン雰囲気下、4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピコリン酸 (2.8mg, 6.40mmol) の $t$ -ブタノール (20ml) とトルエン (40ml) の混合溶液に、ジフェニルリン酸アジド (2.9ml, 13.6mmol)、トリエチルアミン (2.7ml, 19.4mmol) を加え加熱還流下16時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン、酢酸エチルで順じ洗浄し、標記化合物 (2.60g, 5.11mmol, 80%) を白色粉末として得た。

[1129]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (9H, s), 2.07 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.92–6.98 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, brs), 7.67–7.72 (1H, m), 7.71 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.67 (1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 509 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1130] 実施例211: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]アミン

[1131] [化97]



[1132] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(200mg, 0.393mmol)のエタノール(5ml)溶液に濃塩酸(6ml)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順じ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン:酢酸エチルから再結晶し標記化合物(125mg, 0.306mmol, 78%)を白色粉末として得た。

[1133]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89(3H, s), 5.95–5.96(3H, m), 7.12(1H, s), 7.22–7.34(2H, m), 7.51–7.55(1H, m), 7.65(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69(1H, s), 7.78(2H, d,  $J=8.8$ Hz).

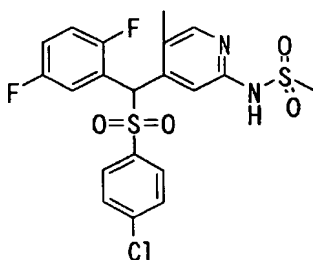
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 1637, 1554, 1492, 1457, 1411, 1309, 1276, 1230, 1151, 1089, 1039, 1008.

mp: 188–189 °C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 55.82; H, 3.70; Cl, 8.67; F, 9.29; N, 6.85; S, 7.84. 実測値: C, 55.58; H, 3.95; Cl, 8.61; F, 9.13; N, 6.91; S, 7.89.

[1134] 実施例212: N-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1135] [化98]



[1136] [4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン-2-イル]アミン(133mg, 0. 325mmol) およびピリジン(39  $\mu$ l, 0. 488mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に氷冷にてメタンスルホニル=クロリド(28  $\mu$ l, 0. 358mmol)を加えた。反応液を室温にて2. 5時間攪拌後、ピリジン(26  $\mu$ l, 0. 325mmol)およびメタンスルホニル=クロリド(25  $\mu$ l, 0. 325mmol)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、ピリジン(26  $\mu$ l, 0. 325mmol)およびメタンスルホニル=クロリド(25  $\mu$ l, 0. 325mmol)を加えた。反応液を室温にて1. 5時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(108mg, 0. 222mmol, 68%)を白色固体として得た。得られた白色固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(67mg)を白色粉末として得た。

[1137]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 13(3H, s), 3. 29(3H, s), 5. 85(1H, s), 6. 89–6. 99(1H, m), 7. 01–7. 10(1H, m), 7. 45(2H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 59–7. 69(3H, m), 7. 90(1H, s), 8. 12(1H, s).

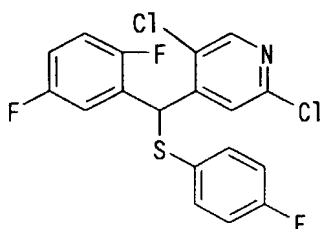
mp: 214–217°C.

MSm/z: 486( $\text{M}^+$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClF}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 49. 33; H, 3. 52; N, 5. 75; Cl, 7. 28; F, 7. 80; S, 13. 17. 実測値: C, 49. 18; H, 3. 45; N, 5. 82; Cl, 7. 18; F, 7. 98; S, 13. 14.

[1138] 実施例213:2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン

[1139] [化99]



[1140] 参考例24で得られた2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(1.22g, 4.8mmol)を塩化チオニル(5.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1,4-ジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-フルオロベンゼンチオール(730mg, 5.7mmol)と炭酸カリウム(2.07g, 15mmol)を窒素雰囲気下加えて室温で24時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(120ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール中で結晶化させて、標記化合物(950mg, 49%)を無色針状晶として得た。

[1141]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.92(1H, s), 6.94–7.04(4H, m), 7.19(1H, m), 7.33–7.4(2H, m), 7.57(1H, s), 8.33(1H, s).

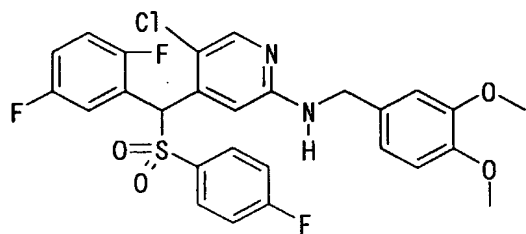
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1571, 1489, 1329, 1222, 1157, 1109, 835.

mp: 95–97°C.

MSm/z: 400( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1142] 実施例214:5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル[(3, 4-ジメトキシベンジル)アミン]

[1143] [化100]



[1144] 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン(740mg, 1. 85mmol)と3, 4-ジメトキシベンジルアミン(836  $\mu$ l, 5. 5mmol)の1, 4-ジオキサン(3. 0ml)溶液をアルゴン雰囲気下、封管中120℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(80ml)を加えた。溶液を、飽和食塩水で洗浄して乾燥後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、アミン体(235mg)を油状物質として得た。

これをメタノール(9. 0ml)に溶解し、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)と30%過酸化水素水(3. 0ml)を加えて、室温で20時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶液を減圧下濃縮して得られた残渣に、エタノールを加え、結晶化させることにより標記化合物(159mg, 15%)を白色固体として得た。

[1145]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 89(6H, s), 4. 50(2H, m), 6. 10(1H, s), 6. 85-7. 05(5H, m), 7. 11(2H, t,  $J=8. 4\text{Hz}$ ), 7. 25-7. 35(1H, m), 7. 29(1H, s), 7. 61(2H, dd,  $J=5. 2, 8. 4$ ), 7. 99(1H, s).

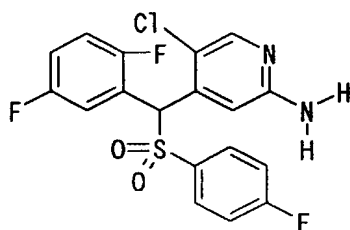
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3249, 1589, 1490, 1236, 1147, 817.

mp: 158-159  $^{\circ}\text{C}$ .

MSm/z: 563( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1146] 実施例215: 5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1147] [化101]



[1148] [5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル](3, 4-ジメトキシベンジル)アミン(157mg, 0. 28mmol)をトリフルオロ酢酸(5. 0ml)に溶解して、65℃で17時間攪拌した。冷却後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和重層水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄した後に、乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して標記化合物(114 mg, 99%)を白色固体として得た。

[1149]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 76(2H, br), 6. 12(1H, s), 6. 91(1H, m), 7. 06(1H, m), 7. 14(2H, t,  $J=8. 4$ ), 7. 37(1H, s), 7. 53(1H, m), 7. 69(2H, dd,  $J=4. 8, 8. 4\text{Hz}$ ), 7. 98(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3456, 3167, 1639, 1591, 1491, 1417, 1327, 1238, 1140, 1084.

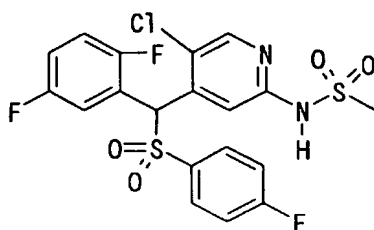
mp: 157–159℃.

MSm/z: 413( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52. 37; H, 2. 93; Cl, 8. 59; F, 13. 81; N, 6. 79; S, 7. 77. 実測値: C, 52. 45; H, 2. 96; Cl, 8. 62; F, 13. 69; N, 6. 82; S, 7. 83.

[1150] 実施例216: N-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1151] [化102]



[1152] [5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(114mg, 0. 276mmol)の塩化メチレン溶液(10. 0 ml)にピリジン(440  $\mu$ l, 5. 5mmol)を加え、これにメタンスルホニル=クロリド(77  $\mu$ lを1日1回3日間、計230  $\mu$ l, 3. 0mmol)を加えて総計4日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、これをエーテル中で結晶化させて、標記化合物(51mg, 38%)を白色固体として得た。

[1153]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 35(3H, s), 6. 19(1H, s), 6. 92(1H, m), 7. 08(1H, m), 7. 15(2H, t,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 50(1H, m), 7. 73(2H, m), 8. 00(1H, s), 8. 32(1H, s),

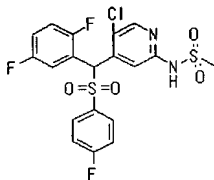
$\text{MSm/z}$ : 491( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

$\text{IR(ATR)}\text{cm}^{-1}$ : 1590, 1490, 1330, 1149, 968, 852. mp: 178–179°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : 理論値: C, 46. 49; H, 2. 87; N, 5. 71; S, 13. 06; Cl, 7. 22; F, 11. 61. 実測値: C, 46. 55; H, 2. 96; N, 5. 73; S, 13. 02; Cl, 7. 13; F, 11. 39.

[1154] 実施例217: N-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミドの光学分割(光学異性体A: 光学異性体B)

[1155] [化103]



[1156] キラムカラムを用いた超臨界クロマトグラフィー (Gilson 社製) により、実施例216で得られたN-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニルスルホニル) メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミドを下記条件にて光学分割した。

カラム: CHIRALPAK AD, 2. 0cm  $\phi$   $\times$  25cm, ダイセル化学工業(株) 製

移動相: 2-プロパノール: 二酸化炭素 = 1: 99  $\rightarrow$  50: 50 (3分以降、50: 50)

流量: 6. 0ml/分

圧力: 14MPa

温度: 35 $^{\circ}$ C

検出: UV (254nm)

光学異性体の保持時間と機器データを下記に示す。

光学異性体A: 16. 3分

[1157]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 35 (3H, s), 6. 18 (1H, s), 6. 89–6. 97 (1H, m), 7. 02–7. 10 (1H, m), 7. 12–7. 20 (2H, m), 7. 47–7. 54 (1H, m), 7. 69–7. 76 (2H, m), 7. 83 (1H, brs), 7. 98 (1H, s), 8. 32 (1H, s).

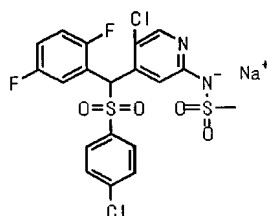
光学異性体B: 18. 4分

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 36 (3H, s), 6. 18 (1H, s), 6. 89–6. 96 (1H, m), 7. 02–7. 10 (1H, m), 7. 12–7. 20 (2H, m), 7. 46–7. 54 (1H, m), 7. 69–7. 76 (2H, m), 7. 99 (1H, s), 8. 32 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25}$ : +102. 6 $^{\circ}$  (c=0. 5,  $\text{CHCl}_3$ ).

[1158] 実施例218: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルフィニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミドのナトリウム塩

[1159] [化104]



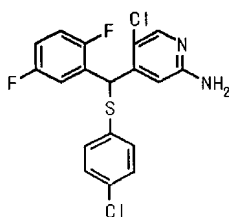
[1160] 実施例197で得られたN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド(15.1g, 29.8mmol)のエタノール(100ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(32.8ml)を加えた後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に2-プロパノールを加えて温めながら溶解させ、室温に放置後、析出した固体をろ取り、標記化合物(9.10g, 16.6mmol, 56%)を得た。

[1161]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.79(3H, s), 6.10(1H, s), 7.14(1H, s), 7.23-7.40(2H, m), 7.48-7.57(1H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s).  
 IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1583, 1494, 1463, 1384, 1326, 1230, 1151, 1108, 1089, 1012, 813, 755.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{SNa}\cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 41.69; H, 2.76; N, 5.12; Cl, 12.95; F, 6.94; S, 11.72. 実測値: C, 41.77; H, 2.66; N, 5.18; Cl, 13.02; F, 7.03; S, 11.78.

[1162] 実施例219: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1163] [化105]



[1164] 実施例185で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン(1.89g, 3.45mmol)のト

リフルオロ酢酸(5ml)溶液を65℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=2:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(1.06g, 2.67mmol, 77%)を白色粉末として得た。

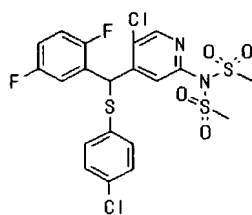
[1165]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.50(2H, s), 5.96(1H, s), 6.76(1H, s), 6.90–7.10(2H, m), 7.12–7.35(5H, m), 8.02(1H, s).

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3129, 1635, 1602, 1540, 1490, 1469, 1415, 1093, 1012, 819, 728.

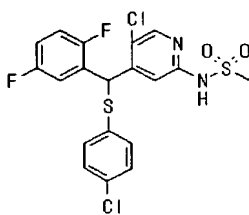
MS  $m/z$ : 397( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1166] 実施例220: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(化合物A)、およびN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド(化合物B)

[1167] [化106]



化合物A



化合物B

[1168] [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(575mg, 1.45mmol)のピリジン(5ml)溶液にメタンスルホニル＝クロリド(0.123ml, 1.59mmol)を0℃にて加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に0℃にてメタンスルホニル＝クロリド(0.123ml, 1.59mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液にピリジン(3ml)を加え、0℃にてメタンスルホニル＝クロリド(0.123ml, 1.59mmol)を加えた。反応液を室温にて25時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水の順に洗

浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=4:1)溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物A(低極性化合物)(334mg, 0.603mmol, 42%)をアモルファス状物質として、標記化合物B(高極性化合物)(269mg, 0.566mmol, 39%)を白色固体として得た。

[1169] 化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.56(6H, s), 5.97(1H, s), 6.95–7.09(3H, m), 7.20–7.31(4H, m), 7.76(1H, s), 8.45(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1583, 1492, 1367, 1321, 1159, 1093, 1006, 962, 931, 821, 759.

MS  $m/z$ : 552( $\text{M}^+$ ).

化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15(3H, s), 6.02(1H, s), 6.94–7.13(3H, m), 7.20–7.35(4H, m), 7.59(1H, s), 8.07(1H, brs), 8.30(1H, s).

mp: 149–151°C

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1590, 1556, 1488, 1475, 1380, 1348, 1149, 993, 962, 831, 784.

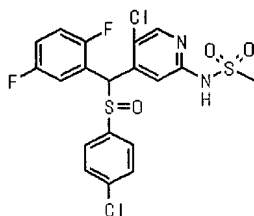
MS  $m/z$ : 475( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

FAB-MS: 474.9925(Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 474.9920).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 48.01; H, 2.97; N, 5.89; Cl, 14.92; F, 7.99; S, 13.49. 実測値: C, 48.27; H, 2.95; N, 5.91; Cl, 14.79; F, 7.96; S, 13.61.

[1170] 実施例221: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルフィニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1171] [化107]



[1172] N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド(331mg, 0.696mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(120mg, 0.696mmol)を0℃にて加えた。反応液を0℃にて50分間攪拌した後、同温にて3-クロロ過安息香酸(60mg, 0.348mmol)を加えた。反応液を0℃にて10分間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=2:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(281mg, 0.572mmol, 82%)を白色粉末として得た。

[1173]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.36(3H, s), 5.48(0.5H, s), 5.66(0.5H, s), 6.79–6.88(0.5H, m), 6.95–7.09(1.5H, m), 7.18–7.44(5H, m), 7.64(0.5H, s), 7.83(0.5H, s), 8.23(0.5H, s), 8.36(0.5H, s), 8.70(1H, brs).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3124, 3081, 1594, 1492, 1463, 1334, 1143, 964, 871, 821, 742.

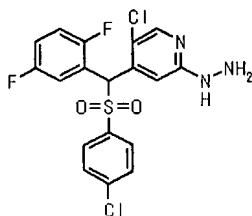
MS  $m/z$ : 491( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

FAB-MS: 490.9853(Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 490.9869).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 46.44; H, 2.87; N, 5.70; Cl, 14.43; F, 7.73; S, 13.05. 実測値: C, 46.64; H, 3.02; N, 5.64; Cl, 14.31; F, 7.74; S, 13.02.

[1174] 実施例222: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ヒドラジン

[1175] [化108]



[1176] 実施例57で得られた2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(524mg, 1. 17mmol)のエタノール(10ml)溶液にヒドラジーン水和物(2ml)を加えた。反応液を3時間加熱還流し、室温に冷却した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、淡黄色油状物質を得た。得られた油状物質にヘキサン-エーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(95mg, 0. 214mmol, 18%)を白色粉末として得た。

[1177]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 89(2H, s), 6. 03(1H, s), 6. 16(1H, s), 6. 89–6. 97(1H, m), 7. 00–7. 09(1H, m), 7. 44(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 50–7. 58(1H, m), 7. 60–7. 68(3H, m), 8. 03(1H, s).

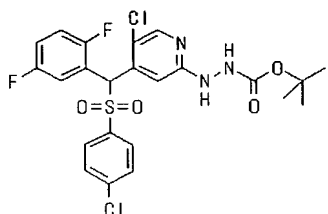
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3249, 1590, 1550, 1492, 1413, 1315, 1174, 1149, 1083, 811, 754.

MS  $m/z$ : 443( $\text{M}^+$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 48. 66; H, 2. 95; N, 9. 46; Cl, 15. 96; F, 8. 55; S, 7. 22. 実測値: C, 48. 48; H, 2. 81; N, 9. 40; Cl, 15. 80; F, 8. 59; S, 7. 23.

[1178] 実施例223: N'-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ヒドラジンカルボン酸t-ブチル

[1179] [化109]



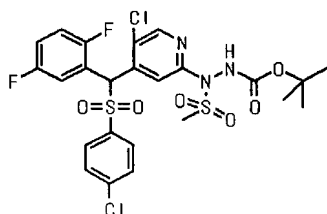
[1180] [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ヒドラジン(166mg, 0. 374mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にジ-*t*-ブチルジカルボナート(122mg, 0. 560mmol)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(166mg, 0. 305mmol, 82%)を白色固体として得た。

[1181]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 51(9H, s), 6. 19(1H, s), 6. 42(1H, s), 6. 59(1H, brs), 6. 91–7. 09(2H, m), 7. 43(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 50–7. 56(1H, m), 7. 57(1H, s), 7. 63(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 06(1H, s).  
 IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3336, 3295, 1681, 1596, 1558, 1496, 1477, 1321, 1151, 1091, 809.

MS  $m/z$ : 544( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1182] 実施例224:  $\text{N}'$ -[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]- $\text{N}'$ -メチルスルホニルヒドラジンカルボン酸-*t*-ブチル

[1183] [化110]



[1184]  $\text{N}'$ -[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ヒドラジンカルボン酸-*t*-ブチル(178mg, 0. 327mmol)およびトリエチルアミン(43  $\mu\text{l}$ , 0. 392mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にメタンスルホ

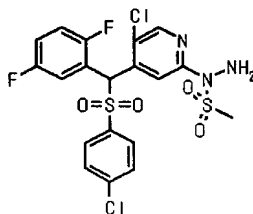
ニル＝クロリド(30  $\mu$ l, 0.392mmol)を0℃にて加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、トリエチルアミン(43  $\mu$ l, 0.392mmol)およびメタンスルホニル＝クロリド(30  $\mu$ l, 0.392mmol)を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=4:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(174mg, 0.280mmol, 85%)を白色固体として得た。

- [1185]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52(9H, s), 3.56(3H, s), 6.21(1H, s), 6.92–7.10(2H, m), 7.31(1H, brs), 7.44(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.47–7.54(1H, m), 7.63(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s), 8.28(1H, s).  
 $\text{IR (ATR)}\text{cm}^{-1}$ : 3320, 1731, 1583, 1494, 1353, 1326, 1236, 1149, 1091, 958, 754, 728.

MS  $m/z$ : 622( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1186] 実施例225: 1-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-1-メチルスルホニルヒドラジン

- [1187] [化111]



- [1188]  $\text{N}'$ -[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]- $\text{N}'$ -メチルスルホニルヒドラジンカルボン酸t-ブチル(167mg, 0.268mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2.5ml)を加えた。反応液を室温にて21時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=2:1)の溶出

液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(91mg, 0.174mmol, 65%)を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(60mg)を白色粉末として得た。

[1189]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.25(3H, s), 4.80(2H, brs), 6.25(1H, s), 6.90–7.10(2H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53–7.61(1H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.32(1H, s), 8.44(1H, s).

mp: 152–154°C

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1583, 1490, 1361, 1319, 1149, 1079, 958, 833, 754.

MS  $m/z$ : 522( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OCl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 43.69; H, 2.89; N, 8.04; Cl, 13.57; F, 7.27; S, 12.28. 実測値: C, 43.86; H, 2.93; N, 7.91; Cl, 13.19; F, 7.31; S, 12.28.

[1190] 参考例41: 2,5-ジブromo-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]ピリジン

[1191] [化112]



[1192]  $-70^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(17ml, 121mmol)のテトラヒドロフラン(400ml)溶液に、 $n$ -ブチルリチウム(1.59M ヘキサン溶液, 76ml, 121mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液に2,5-ジブromoピリジンのテトラヒドロフラン(100ml)溶液を滴下し2時間攪拌した。反応溶液に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(15ml, 139mmol)を滴下し1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン:ヘキサンで洗浄し、淡黄色粉末を得た。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=6:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して上記淡黄色粉末と合せ、標記化合物(18.4g, 48.6mmol, 52%)を淡黄色粉末として得た。

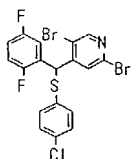
[1193]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.62(1H, s), 6.24(1H, s), 6.85–6.89(

1H, m), 7.00–7.10(2H, m), 7.79(1H, s), 8.43(1H, s).

MS  $m/z$ : 378 ( $M^+ + H$ ).

[1194] 実施例226: 2, 5-ジブロモ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[1195] [化113]



[1196] アルゴン雰囲気下、2, 5-ジブロモ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]ピリジン(9.3g, 24.5mmol)のジクロロメタン溶液(200ml)に、氷冷下トリエチルアミン(5.1ml, 36.8mmol)、メタンスルホニルクロリド(2.6ml, 31.9mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

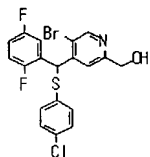
残渣のジメチルホルムアミド(200ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(4.3g, 29.4mmol)、炭酸カリウム(5.1g, 36.8mmol)を加え室温にて17時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、白色粉末を得た。ろ液をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮して上記白色粉末と合せ、標記化合物(9.1g, 18.0mmol, 73%)を白色粉末として得た。

[1197]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.94(1H, s), 7.00–7.05(2H, m), 7.15–7.20(1H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.68(1H, s), 8.45(1H, s).

MS  $m/z$ : 504 ( $M^+ + H$ ).

[1198] 実施例227: 5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール

[1199] [化114]



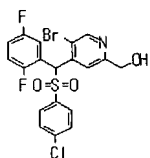
[1200]  $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、2, 5-ジブロモ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0. 396mmol)のトルエン(10ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(1. 59M ヘキサン溶液, 0. 27ml, 0. 435mmol)を加え2時間攪拌した。反応溶液にジメチルホルムアミド(40  $\mu$ l, 0. 514mmol)を滴下し1時間攪拌した。反応溶液にメタノール(10ml)、水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0. 791mmol)を加え室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(160mg, 0. 350mmol, 89%)を無色無定形物質として得た。

[1201]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 18(1H, t,  $J=5. 2\text{Hz}$ ), 4. 72(2H, d,  $J=5. 2\text{Hz}$ ), 6. 04(1H, s), 6. 95–7. 05(2H, m), 7. 16–7. 21(1H, m), 7. 22(2H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 25(2H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 51(1H, s), 8. 64(1H, s)

MS  $m/z$ : 456( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1202] 実施例228: 5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール

[1203] [化115]



[1204] [5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール(550mg, 1. 20mmol)のメタノール(10ml)、酢酸エチル(10ml)の混合溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(100mg)、30%過酸

化水素水(10ml)を加えて19時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して、標記化合物(506mg, 1.04mmol, 86%)を白色粉末として得た。

[1205]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18(1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.79–4.88(2H, m), 6.24(1H, s), 6.92–6.97(1H, m), 7.03–7.09(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.51–7.55(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s), 8.65(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3262, 1583, 1492, 1427, 1392, 1330, 1280, 1236, 1157, 1083, 1033.

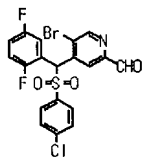
mp: 172–173°C.

MS  $m/z$ : 488( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 46.69; H, 2.68; Br, 16.35; Cl, 7.25; F, 7.77; N, 2.87; S, 6.56. 実測値: C, 46.59; H, 2.55; Br, 16.31; Cl, 7.05; F, 7.78; N, 2.89; S, 6.70.

[1206] 実施例229: [5-ブromo-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド

[1207] [化116]



[1208] 窒素雰囲気下、[5-ブromo-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール(300mg, 0.614mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液に、ジメチルスルホキシド(218  $\mu\text{l}$ , 3.07mmol)、トリエチルアミン(428  $\mu\text{l}$ , 3.07mmol)、三酸化硫黄ピリジン錯塩(293mg, 1.84mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカ

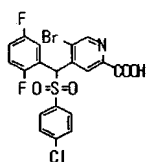
ラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(227mg, 0.466mmol, 76%)を無色無定形物質として得た。

[1209]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.29(1H, s), 6.93–7.00(1H, m), 7.04–7.10(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.57–7.62(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.68(1H, s), 8.88(1H, s), 10.09(1H, s).

MS  $m/z$ : 486 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1210] 実施例230: 5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸

[1211] [化117]



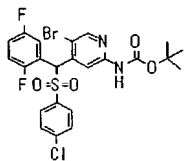
[1212] [5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(225mg, 0.462mmol)のギ酸(5ml)溶液に、30%過酸化水素水(157  $\mu\text{l}$ , 1.39mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え析出した固体をろ過し、固体を水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(226mg, 0.461mmol, 97%)を白色粉末として得た。

[1213]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.30(1H, s), 6.94–6.99(1H, m), 7.05–7.11(1H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61–7.66(1H, m), 7.65(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.75(1H, s), 8.94(1H, s).

MS  $m/z$ : 502 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1214] 実施例231: 5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1215] [化118]



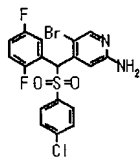
[1216] アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸(220mg, 0.438mmol)のt-ブタノール(5ml)とトルエン(5ml)の混合溶液に、ジフェニルリン酸アジド(131  $\mu$ l, 0.613mmol)、トリエチルアミン(122  $\mu$ l, 0.875mmol)を加え加熱還流下14時間攪拌した。冷却後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(128mg, 0.223mmol, 51%)を白色粉末として得た。

[1217]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59(9H, s), 6.23(1H, s), 6.92–7.00(1H, m), 7.02–7.08(1H, m), 7.33(1H, brs), 7.43(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57–7.62(1H, m), 7.71(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 8.86(1H, s).

MS  $m/z$ : 573( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1218] 実施例232: 5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1219] [化119]



[1220] [5-ブロモ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(130mg, 0.227mmol)のエタノール(2ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加え、室温にて63時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ残渣に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン:酢酸エチルから再結晶し標記化合物(72mg, 0.152mmol, 67%)を淡黄色粉末として得た。

[1221]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.67(2H, s), 6.12(1H, s), 6.91–6.97(1H, m), 7.02–7.08(1H, m), 7.36(1H, s), 7.45(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48–7.54(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s).

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3467, 3372, 1617, 1585, 1540, 1492, 1475, 1413, 1330, 1311, 1280, 1238, 1178, 1151, 1081, 1033, 1012.

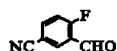
mp: 204–206°C.

MS  $m/z$ : 473( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 45.64; H, 2.55; Br, 16.87; Cl, 7.48; F, 8.02; N, 5.91; S, 6.77. 実測値: C, 45.87; H, 2.58; Br, 16.61; Cl, 7.56; F, 8.05; N, 5.90; S, 6.90.

[1222] 参考例42: 5-シアノ-2-フルオロベンズアルデヒド

[1223] [化120]



[1224] ジイソプロピルアミン(2.80ml, 19.8mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.60M, 11.4ml, 18.2mmol)を滴下した。反応液を同温にて30分間攪拌した後、4-フルオロベンズニトリル(2.00g, 16.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)を滴下した。さらに同温にて30分間攪拌後、反応液にN、N-ジメチルホルムアミド(1.7ml, 21.5mmol)を滴下し、同温にて10分間攪拌した。反応液に酢酸、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=10:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(1.83g, 12.3mmol, 74%)を淡黄褐色油状物質として得た。

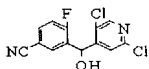
[1225]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.37(1H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.92(1H, ddd,  $J=9.0, 6.4, 2.2\text{Hz}$ ), 8.21(1H, dd,  $J=6.4, 2.2\text{Hz}$ ), 10.4(1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1953, 1695, 1600, 1482, 1236, 1105, 846, 624, 580.

MS  $m/z$ : 150 ( $M^+ + H$ ).

[1226] 参考例43: 3-[(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ヒドロキシメチル]-4-フルオロベン  
ゾニトリル

[1227] [化121]



[1228] ジイソプロピルアミン (0.52ml, 3.70mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54M, 2.20ml, 3.39mmol) を滴下した。反応液を同温にて30分間攪拌した後、2, 5-ジクロロピリジン (0.46g, 3.08mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) を滴下した。さらに同温にて1時間攪拌後、反応液に5-シアノ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.46g, 3.08mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル=10:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (0.68g, 2.28mmol, 74%) を淡黄褐色油状物質として得た。

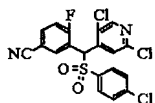
[1229]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.33 (1H, s), 7.22 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.66–7.69 (1H, m), 8.34 (1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 1577, 1492, 1334, 1247, 1110, 829, 534.

MS  $m/z$ : 297 ( $M^+ + H$ ).

[1230] 実施例233: 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)メ  
チル]-4-フルオロベンゾニトリル

[1231] [化122]



[1232] 3-[(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ヒドロキシメチル]-4-フルオロベンゾニトリル (677mg, 2.28mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) に、氷冷下にて塩化チオニル (3ml)、触媒量の N、N-ジメチルホルムアミドを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣を N、N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (905mg, 4.56mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=10:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (170mg, 0.37mmol, 16%) を淡黄褐色固体として得た。

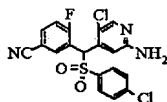
[1233]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.19 (1H, s), 7.15 (1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, ddd,  $J=8.5, 5.4, 2.4\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=5.4, 2.4\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1569, 1494, 1315, 1257, 1120, 1081, 752, 617, 570, 536.

MS  $m/z$ : 456 ( $\text{M}^+$ ).

[1234] 実施例234: 3-[(2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]-4-フルオロベンゾニトリル

[1235] [化123]



[1236] 3-[(4-クロロベンゼンスルホニル)(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)メチル]-4-フルオロベンゾニトリル (559mg, 1.23mmol) を N-メチルピロリドン (12ml) に溶解し

、3, 4-ジメトキシベンジルアミン(0. 91ml, 6. 13mmol)を加え、140℃にて4時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣をトリフルオロ酢酸(5ml)に溶解し、70℃にて2時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(50mg 0. 11mmol, 9%)を白色粉末として得た。

[1237]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 74(2H, s), 6. 16(1H, s), 7. 12(1H, t,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 32(1H, s), 7. 48(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 62(2H, d,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 98(1H, s), 8. 15(1H, dd,  $J=8. 8, 2. 0\text{Hz}$ ), 8. 55(1H, d,  $J=2. 0\text{Hz}$ ).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1614, 1475, 1411, 1311, 1259, 1145, 1091, 755, 642, 620, 561, 543, 460.

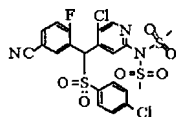
mp: >220℃.

MS  $m/z$ : 436( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52. 31; H, 2. 77; Cl, 16. 25; F, 4. 35; N, 9. 63; S, 7. 35. 実測値: C, 52. 17; H, 2. 85; Cl, 16. 50; F, 4. 32; N, 9. 40; S, 7. 30.

[1238] 実施例235: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

[1239] [化124]



[1240] 3-[(2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]-4-フルオロベンゾニトリル(50mg, 0. 11mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解後、0℃にてメタンスルホニル=クロリド(27  $\mu\text{l}$ , 0. 39mmol)、トリエチルアミン(48  $\mu\text{l}$ , 0

. 39mmol)、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えて同温にて30分間攪拌した。反応混合液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=10:3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(80mg, 0.11mmol, 99%)を白色粉末として得た。

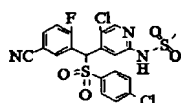
[1241]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65(6H, s), 6.25(1H, s), 7.24(1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, ddd,  $J=8.8, 6.6, 2.0\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s), 8.19(1H, dd,  $J=6.6, 2.0\text{Hz}$ ), 8.43(1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1583, 1492, 1369, 1326, 1164, 931, 835, 757, 628, 551, 505, 460.

MS  $m/z$ : 592 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1242] 実施例236: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1243] [化125]



[1244] N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(80mg, 0.11mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解した後、0℃にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M, 0.15ml, 0.15mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をエーテルにて洗浄し、標記化合物(32mg, 0.06mmol, 46%)を白色粉末として得た。

[1245]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37(3H, s), 6.20(1H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.68-7.

7.2 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=6.6, 2.0$  Hz), 8.34 (1H, s).  
 IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1596, 1494, 1473, 1328, 1151, 1089, 755, 636, 541, 516.

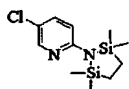
mp: 118–120°C.

MS  $m/z$ : 514 ( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : 理論値: C, 46.70; H, 2.74; Cl, 13.78; F, 3.69; N, 8.17; S, 12.47. 実測値: C, 47.00; H, 2.94; Cl, 13.64; F, 3.58; N, 8.15; S, 12.44.

[1246] 参考例44: 5-クロロ-2-(2,2,5,5-テトラメチル-1,2,5-アザジシロリジン-1-イル)ピリジン

[1247] [化126]

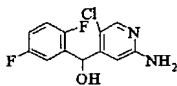


[1248] 5-クロロピリジン-2-イルアミン (10.28g, 80.0mmol) のテトラヒドロフラン (350ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.58M, 50.6ml, 80.0mmol) を加え 1 時間攪拌した。同温にて 1,2-ビス(クロロジメチルシリル)エタン (17.22g, 80.0mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を加え 1 時間攪拌した。さらに、同温にて  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.58M, 50.6ml, 80.0mmol) を加え 30 分間攪拌した後、室温にて飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物にジエチルエーテルを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を減圧蒸留 ( $120^\circ\text{C}/3.0\text{mmHg}$ ) に付し、標記化合物 (12.97g, 47.9mmol, 60%) を無色針状物質として得た。

[1249]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.29 (12H, s), 0.82 (4H, s), 6.50 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=2.7$  Hz).

[1250] 参考例45: (2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メタノール

[1251] [化127]



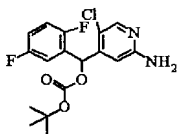
[1252] *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1. 58M, 8. 41ml, 13. 3mmol)とテトラヒドロフラン(40ml)の混合物に $-78^{\circ}\text{C}$ にてジイソプロピルアミン(1. 86ml, 13. 3mmol)を加えた。反応混合物を $0^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、5-クロロ-2-(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 2, 5-アザジシロリジン-1-イル)ピリジン(3. 27g, 12. 1mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えた。同温にて1時間攪拌した後、2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(1. 89g, 13. 3mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えた。同温にて30分間攪拌した後、 $0^{\circ}\text{C}$ にて1規定塩酸(50ml)を加えた。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えた後、生成物をジエチルエーテルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄、ろ取し、標記化合物(1. 76g, 6. 50mmol, 54%)を白色固体として得た。

[1253]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5. 96(1H, d,  $J=4. 9\text{Hz}$ ), 6. 17(2H, s), 6. 31(1H, d,  $J=4. 9\text{Hz}$ ), 6. 68(1H, s), 6. 97–7. 04(1H, m), 7. 15–7. 29(2H, m), 7. 82(1H, s).

MS  $m/z$ : 271 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1254] 参考例46: (2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル  
 $\equiv$ t-ブチル=カルボナート

[1255] [化128]



[1256] (2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メタノール(4. 50g, 16. 6mmol)のジクロロメタン(150ml)溶液に窒素雰囲気下、室温にてジ-*t*-ブチルジカルボナート(3. 63g, 16. 6mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(203mg, 1. 66mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタ

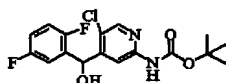
ノール=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(5.70g, 15.4mmol, 92%)を白色固体として得た。

[1257]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49(9H, s), 4.53(2H, s), 6.66(1H, s), 6.89–6.95(1H, m), 6.99–7.09(2H, m), 7.00(1H, s), 8.01(1H, s)

MS  $m/z$ : 371 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1258] 参考例47: 5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1259] [化129]



[1260] (2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル=t-ブチル=カルボナート(5.70g, 15.4mmol)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に窒素雰囲気下、0℃にてナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(1M, 33.8ml, 33.8mmol)を加え、次いで、ジ-t-ブチルジカルボナート(3.69g, 16.9mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン(50ml)およびメタノール(50ml)の混合溶媒に溶解し、室温にて1規定水酸化ナトリウム(50ml)を加えた。反応混合物を50℃にて2時間攪拌した後、減圧濃縮し、生成物をジクロロメタンにて抽出した。残渣をエタノール/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄、ろ取し、標記化合物(3.49g, 9.41mmol, 61%)を白色固体として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール/ジエチルエーテル/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(828mg, 2.23mmol, 15%)を白色固体として得た。

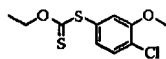
[1261]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54(9H, s), 2.69(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.88–7.08(3H, m), 7.81(1H, s), 8.17(1H, s)

, 8.33(1H, s).

MS  $m/z$ : 371 ( $M^+ + H$ ).

[1262] 参考例48: ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-メキシフェニル)O-エチル

[1263] [化130]



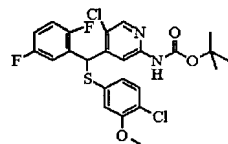
[1264] 4-クロロ-3-メキシアニリン(2.77g, 17.6mmol)を1規定塩酸(80ml)に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム(1.33g, 19.3mmol)の水(10ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を60℃まで昇温した後、同温にてジチオ炭酸O-エチルカリウム(3.10g, 19.3mmol)の水(30ml)溶液を滴下した。反応混合物を90℃まで昇温、1時間攪拌した後、室温まで冷却し、飽和重曹水を加えて、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:ジクロロメタン=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.05g, 4.00mmol, 23%)を黄色油状物質として得た。

[1265]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 4.62(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.03–7.08(2H, m), 7.41(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 263 ( $M^+ + H$ ).

[1266] 実施例237: [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-メキシフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1267] [化131]



[1268] ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-メキシフェニル)O-エチル(394mg, 1.50mmol)のエタノール(5ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し減圧下にてエタノールを留去した後、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、4-クロロ-

3-メトキシベンゼンチオールを無色油状物質として得た。

参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(371mg, 1.00mmol)のジクロロメタン溶液に、0℃にて塩化メタンスルホニル(0.155ml, 2.00mmol)、次いでトリエチルアミン(0.418ml, 3.00mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

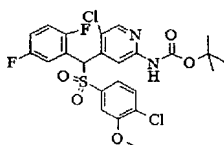
得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、先に得られた4-クロロ-3-メトキシベンゼンチオールのN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液、次いで炭酸カリウム(207mg, 1.50mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(354mg, 0.67mmol, 67%)を白色固体として得た。

[1269]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55(9H, s), 3.81(3H, s), 6.07(1H, s), 6.91–7.08(3H, m), 6.97(1H, dd,  $J=7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.18(1H, s), 8.55(1H, s).

MS  $m/z$ : 527 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1270] 実施例238: [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-メトキシフェニル)スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1271] [化132]



[1272] [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-メトキシフェニル)チオ] (2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(354mg, 0.67mmol)の酢酸エチル(8ml)溶液に、メタノール(8ml)、31%過酸化水素水(8ml)およびセモリブデン

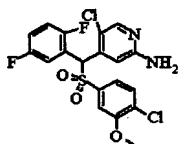
酸六アンモニウム四水和物(166mg, 0.13mmol)を加え室温にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下にて酢酸エチルおよびメタノールを留去した後、飽和重曹水を加え、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(308mg, 0.55mmol, 82%)を白色固体として得た。

[1273]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58(9H, s), 3.82(3H, s), 6.27(1H, s), 6.94–7.09(2H, m), 7.24(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.36(1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56–7.62(2H, s), 8.18(1H, s), 8.89(1H, s).

MS  $m/z$ : 559( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1274] 実施例239: [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-メトキシフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1275] [化133]



[1276] [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-メトキシフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(300mg, 0.54mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(208mg, 0.45mmol, 84%)を白色固体として得た。

[1277]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82(3H, s), 4.66(2H, s), 6.14(1H, s), 6.91–6.98(1H, m), 7.02–7.09(1H, m), 7.09(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.34(1H, s), 7.46(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.

51-7. 57(1H, s), 7. 99(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>:3151, 1645, 1595, 1481, 1414, 1390, 1325, 1254, 1140, 1055, 1026.

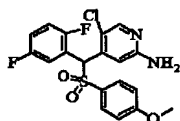
mp:198-200°C.

元素分析:C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S:理論値:C, 49. 69;H, 3. 07;Cl, 15. 44;F, 8. 27;N, 6. 10;S, 6. 98. 実測値:C, 49. 56;H, 3. 03;Cl, 15. 29;F, 8. 58;N, 6. 08;S, 7. 07.

MS m/z:459(M<sup>+</sup>+H).

[1278] 実施例240:[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-メトキシフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1279] [化134]



[1280] 参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(148mg, 0. 40mmol)のジクロロメタン溶液に、0°Cにて塩化メタンスルホニル(0. 046ml, 0. 60mmol)、次いでトリエチルアミン(0. 167ml, 1. 20mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、窒素雰囲気下、4-メトキシベンゼンチオール(56mg, 0. 40mmol)、次いで炭酸カリウム(66mg, 0. 48mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の酢酸エチル(8ml)溶液に、メタノール(8ml)、31%過酸化水素水(4ml)および、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(99mg, 0. 08mmol)を加え室温にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下にて酢酸エチルおよびメタノールを留去した後、飽和重曹水を加え、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有

機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン(3ml)溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸(3ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(67mg, 0.16mmol, 40%)を白色固体として得た。

[1281]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87(3H, s), 4.63(2H, s), 6.10(1H, s), 6.87–6.94(1H, m), 6.90(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.98–7.06(1H, m), 7.31(1H, s), 7.51–7.57(1H, m), 7.59(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s).  
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3469, 3294, 3172, 1630, 1593, 1491, 1419, 1327, 1261, 1244, 1230, 1142, 1092.

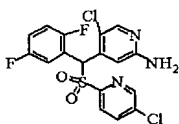
mp: 153–155℃.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 53.71; H, 3.56; Cl, 8.34; F, 8.94; N, 6.59; S, 7.55. 実測値: C, 53.53; H, 3.55; Cl, 8.34; F, 9.06; N, 6.31; S, 7.79.

MS  $m/z$ : 425( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1282] 実施例241: [5-クロロ-4-[(5-クロロピリジン-2-イルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1283] [化135]



[1284] 実施例240と同様の方法により、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(148mg, 0.40mmol)、および参考例17で得られた5-クロロ-2-ピリジンチオール(58mg, 0.40mmol)を用い、標記化合物(74mg, 0.17mmol, 43%)を白色固体として得た。

[1285]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.62 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.95–7.08 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.40–7.47 (1H, m), 7.82–7.84 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.68–8.70 (1H, m).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 3317, 3199, 1635, 1491, 1477, 1327, 1238, 1163, 1113, 1018.

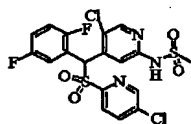
mp: 187–189°C.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 47.46; H, 2.58; Cl, 16.48; F, 8.83; N, 9.77; S, 7.45. 実測値: C, 47.43; H, 2.64; Cl, 16.52; F, 8.98; N, 9.69; S, 7.71.

MS  $m/z$ : 430 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1286] 実施例242: N-[5-クロロ-4-[(5-クロロピリジン-2-イルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1287] [化136]



[1288] [5-クロロ-4-[(5-クロロピリジン-2-イルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン (92mg, 0.21mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0°Cにてナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 0.705ml, 0.71mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで、塩化メタンスルホニル (0.055ml, 0.71mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した後、室温まで昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (27mg, 0.053mmol, 25%) を白色固体として得た。

[1289]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.32 (3H, s), 6.86 (1H, s), 6.98–7.09 (2H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2$

Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1603, 1568, 1493, 1389, 1329, 1240, 1144, 1109.

mp: 214–216°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : 理論値: C, 42.53; H, 2.58; Cl, 13.95; F, 7.47; N, 8.27; S, 12.62. 実測値: C, 42.56; H, 2.56; Cl, 14.03; F, 7.54; N, 8.23; S, 12.58.

MS  $m/z$ : 508 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1290] 参考例49: 5-クロロチオフエン-2-チオール

[1291] [化137]

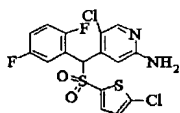


[1292] 5-クロロチオフエン-2-スルホニル=クロリド (0.557ml, 4.00mmol) の酢酸 (15ml) 溶液に、75°Cにて塩化スズ(II) (3.03g, 16.0mmol) の1規定塩酸 (3ml) 溶液を加えた。その後、反応混合物を室温まで冷却し、水を加え生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、再び減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (98mg, 0.65mmol, 16%) を黄色固体として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (118mg, 0.78mmol, 20%) を黄色固体として得た。

[1293]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.81 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=3.9$  Hz).

[1294] 実施例243: [5-クロロ-4-[(5-クロロチオフエン-2-イルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1295] [化138]



[1296] 実施例240と同様の方法により、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフ

ルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(148mg, 0.40mmol)、および5-クロロチオフェン-2-チオール(90mg, 0.60mmol)を用い、標記化合物(96mg, 0.22mmol, 55%)を白色固体として得た。

[1297]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.66(2H, s), 6.25(1H, s), 6.93(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.97–7.11(2H, m), 7.28(1H, s), 7.29(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.47–7.53(1H, m), 8.02(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 3180, 1643, 1595, 1543, 1485, 1404, 1315, 1242, 1138, 993.

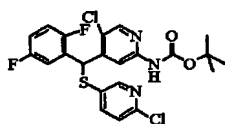
mp: 170–171°C.

元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 44.15; H, 2.32; Cl, 16.29; F, 8.73; N, 6.44; S, 14.73. 実測値: C, 44.22; H, 2.41; Cl, 16.00; F, 8.77; N, 6.46; S, 14.81.

MS  $m/z$ : 435( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1298] 実施例244: [5-クロロ-4-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル

[1299] [化139]



[1300] 実施例237と同様の方法により、参考例26で得られたジチオ炭酸S-(6-クロロピリジン-3-イル)O-エチル(187mg, 0.80mmol)および、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(151mg, 0.41mmol)を用い、標記化合物(190mg, 0.38mmol, 94%)を白色固体として得た。

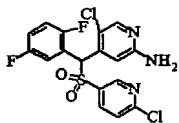
[1301]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56(9H, s), 6.01(1H, s), 6.93–7.08(3H, m), 7.22(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 7.71(1H, dd,  $J=8.3, 2.5\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s), 8.37(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.50(1H, s).

MS  $m/z$ : 498( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1302] 実施例245: [5-クロロ-4-[(6-クロロピリジン-3-イルスルホニル)(2,5-ジフルオ

ロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1303] [化140]



[1304] [5-クロロ-4-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(187mg, 0.38mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、室温にて3-クロロ過安息香酸(199mg, 0.75mmol)を加え2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン(3ml)に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸(3ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(90mg, 0.21mmol, 55%)を白色固体として得た。

[1305]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.68(2H, s), 6.15(1H, s), 6.93–7.00(1H, m), 7.05–7.12(1H, m), 7.29(1H, s), 7.44(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.48–7.54(1H, m), 7.91(1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.01(1H, s), 8.58(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3342, 3167, 1495, 1479, 1331, 1240, 1161, 1115.

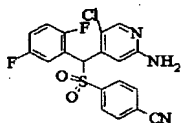
mp: 157–158°C.

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 47.46; H, 2.58; Cl, 16.48; F, 8.83; N, 9.77; S, 7.45. 実測値: C, 47.24; H, 2.59; Cl, 16.50; F, 8.80; N, 9.82; S, 7.61.

MS  $m/z$ : 430( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1306] 実施例246: 4-[(2-アミノ-5-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]ベンゾニトリル

[1307] [化141]



[1308] 実施例240と同様の方法により、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(148mg, 0.40mmol)、および4-メルカプトベンゾニトリル(56mg, 0.41mmol)を用い、標記化合物(99mg, 0.24mmol, 59%)を白色固体として得た。

[1309]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.68(2H, s), 6.15(1H, s), 6.89–6.96(1H, m), 7.03–7.10(1H, m), 7.31(1H, s), 7.49–7.55(1H, m), 7.76(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.81(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3388, 1618, 1495, 1415, 1331, 1149.

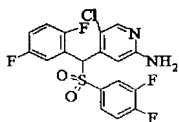
mp: 233–235°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 54.36; H, 2.88; Cl, 8.44; F, 9.05; N, 10.01; S, 7.64. 実測値: C, 54.41; H, 2.93; Cl, 8.41; F, 8.92; N, 9.92; S, 7.69.

MS  $m/z$ : 420( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1310] 実施例247: [5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1311] [化142]



[1312] 実施例240と同様の方法により、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(185mg, 0.50mmol)、および3, 4-ジフルオロベンゼンチオール(84mg, 0.55mmol)を用い、標記化合物(59mg, 0.14mmol, 27%)を白色固体として得た。

[1313]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.67(2H, s), 6.13(1H, s), 6.91–6.98(1H, m), 7.03–7.10(1H, m), 7.23–7.31(1H, m), 7.31(1H, s), 7.45

−7.55(3H, m), 8.00(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>−1</sup>:3452, 3168, 1635, 1599, 1493, 1415, 1325, 1281, 1244, 1144, 1120.

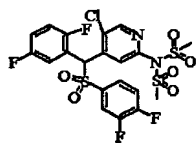
mp:140–141°C.

元素分析:C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S:理論値:C, 50.18;H, 2.57;Cl, 8.23;F, 17.64;N, 6.50;S, 7.44. 実測値:C, 50.12;H, 2.60;Cl, 8.25;F, 17.35;N, 6.51;S, 7.58.

MS m/z:431(M<sup>+</sup>+H).

[1314] 実施例248:N-[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

[1315] [化143]



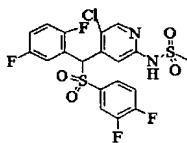
[1316] [5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(63mg, 0.15mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に窒素雰囲気下、0°Cにて塩化メタンスルホニル(0.034ml, 0.44mmol)、トリエチルアミン(0.062ml, 0.44mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(4mg, 0.03mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(73mg, 0.12mmol, 85%)を白色固体として得た。

[1317] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:3.63(6H, s), 6.22(1H, s), 7.02–7.16(2H, m), 7.22–7.31(1H, m), 7.45–7.51(2H, m), 7.56–7.62(1H, m), 8.17(1H, s), 8.45(1H, s).

MS m/z:587(M<sup>+</sup>+H).

[1318] 実施例249: N-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-イル]メタンスルホンアミド

[1319] [化144]



[1320] N-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(72mg, 0.12mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、窒素雰囲気下、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1M, 0.147ml, 0.15mmol)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、1規定塩酸、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(53mg, 0.10mmol, 84%)を白色固体として得た。

[1321]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35(3H, s), 6.19(1H, s), 6.92–6.99(1H, m), 7.04–7.12(1H, m), 7.25–7.32(1H, m), 7.44–7.60(3H, m), 7.98(1H, s), 7.99(1H, s), 8.34(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1599, 1495, 1468, 1333, 1281, 1146, 1003, 970.

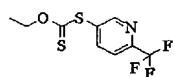
mp: 118–120°C.

MS  $m/z$ : 509( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

FAB-MS: 509.0044(Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 509.0020).

[1322] 参考例50: ジチオ炭酸O-エチルS-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)

[1323] [化145]



[1324] 6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルアミン(1.00g, 6.02mmol)を1規定塩酸(15ml)およびメタノール(3ml)に溶解し、-10°Cにて亜硝酸ナトリウム(506mg, 7.

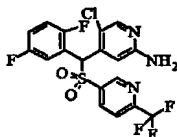
22mmol)の水(3ml)溶液を滴下した。反応混合物を65℃に加温したジチオ炭酸O-エチルカリウム(1.93g, 12.0mmol)の水(15ml)溶液に滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、生成物を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(895mg, 3.35mmol, 56%)を黄色油状物質として得た。

[1325]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.65(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.01(1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 8.79(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 268( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1326] 実施例250: [5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1327] [化146]



[1328] ジチオ炭酸O-エチルS-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)(160mg, 0.60mmol)のエタノール(2ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え65℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を1規定塩酸にて酸性とした後、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-トリフルオロメチルピリジン-3-チオールを無色油状物質として得た。

参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(185mg, 0.50mmol)のジクロロメタン溶液に、室温にて塩化メタンスルホニル(0.077ml, 1.00mmol)、次いでトリエチルアミン(0.279ml, 2.00mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減

圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、窒素雰囲気下、先に得られた6-トリフルオロメチルピリジン-3-チオール、N, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液、次いで炭酸カリウム(104mg, 0.75mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の酢酸エチル(10ml)溶液に、メタノール(10ml)、31%過酸化水素水(5ml)および、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物(99mg, 0.08mmol)を加え、50℃にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下にて酢酸エチルおよびメタノールを留去した後、飽和重曹水を加え、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン(5ml)溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール/ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(75mg, 0.16mmol, 32%)を白色固体として得た。

[1329]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.71(2H, s), 6.18(1H, s), 6.91–6.99(1H, m), 7.06–7.14(1H, m), 7.30(1H, s), 7.50–7.56(1H, m), 7.81(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.01(1H, s), 8.20(1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 8.90(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 3157, 1649, 1601, 1485, 1419, 1325, 1147, 1101, 1076.

mp: 201–202°C.

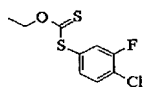
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 46.16; H, 2.48; Cl, 7.

57;F, 20. 28;N, 8. 97;S, 6. 85. 実測値:C, 46. 30;H, 2. 36;Cl, 7. 61;F, 19. 96;N, 8. 93;S, 7. 12.

MS  $m/z$ : 464 ( $M^+ + H$ ).

[1330] 参考例51: ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)O-エチル

[1331] [化147]

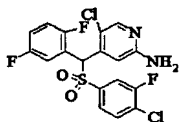


[1332] 参考例50と同様の方法により、4-クロロ-3-フルオロアニリン(582mg, 4. 00mmol)を用い、標記化合物(379mg, 1. 51mmol, 38%)を黄色油状物質として得た。

[1333]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 36(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4. 63(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7. 22–7. 25(1H, m), 7. 30–7. 35(1H, m), 7. 43–7. 49(1H, m).

[1334] 実施例251: [5-クロロ-4-[(4-クロロ-3-フルオロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン

[1335] [化148]



[1336] 実施例250と同様の方法により、ジチオ炭酸S-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)O-エチル(150mg, 0. 60mmol)および、参考例47で得られた[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]ピリジン-2-イル]カルバミン酸t-ブチル(185mg, 0. 50mmol)を用い、標記化合物(78mg, 0. 17mmol, 35%)を白色固体として得た。

[1337]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 68(2H, s), 6. 14(1H, s), 6. 92–6. 99(1H, m), 7. 03–7. 10(1H, m), 7. 31(1H, s), 7. 40–7. 55(4H, m), 8. 00(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3159, 1628, 1543, 1495, 1473, 1408, 1335, 1238, 1149, 1055.

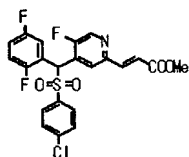
mp: 159–160°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 48.34; H, 2.48; Cl, 15.85; F, 12.74; N, 6.26; S, 7.17. 実測値: C, 48.22; H, 2.47; Cl, 15.89; F, 12.75; N, 6.24; S, 7.34.

MS  $m/z$ : 447 ( $M^+ + H$ ).

[1338] 実施例252: (E)-3-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]アクリル酸メチル

[1339] [化149]



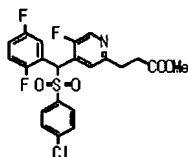
[1340] アルゴン雰囲気下、実施例200で得た[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]カルバルデヒド(300mg, 0.705mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(259mg, 0.775mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(303mg, 0.629mmol, 89%)を無色無定形物質として得た。

[1341]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84(3H, s), 6.07(1H, s), 6.92(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.94–6.99(1H, m), 7.05–7.11(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65–7.69(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.44(1H, s).

MS  $m/z$ : 482 ( $M^+ + H$ ).

[1342] 実施例253: 3-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル

[1343] [化150]



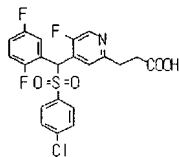
[1344] ラネーニッケル懸濁液(日興リカ株式会社、R-100)を水、次いでエタノールで洗浄し、エタノール懸濁液とした。得られたエタノール懸濁液(1ml)を、(E)-3-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]アクリル酸メチル(290mg, 0.602mmol)のエタノール(6ml)と1,4-ジオキサン(4ml)の混合溶液に加え、1気圧の水素雰囲気下で30分間激しく攪拌した。反応溶液をろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄して、標記化合物(252mg, 0.521mmol, 87%)を白色粉末として得た。

[1345]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.19(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.71(3H, s), 6.06(1H, s), 6.93-6.99(1H, m), 7.03-7.09(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64-7.69(1H, m), 7.88(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.31(1H, s).

MS  $m/z$ : 484( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1346] 実施例254: 3-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]プロピオン酸

[1347] [化151]



[1348] 3-[4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル(150mg, 0.310mmol)のメタノール(2ml)とテトラヒドロフラン(2ml)の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温にて10分間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え弱酸性とした後に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記

化合物(145mg, 0.310mmol, quant.)を白色粉末として得た。

[1349]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.88(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.21–3.25(2H, m), 6.07(1H, s), 6.93–6.99(1H, m), 7.04–7.10(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63–7.67(1H, m), 7.92(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.33(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3453, 1716, 1664, 1614, 1571, 1496, 1430, 1394, 1330, 1284, 1238, 1187, 1151, 1089, 1010.

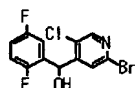
mp: 89–91°C.

MS  $m/z$ : 470 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 52.18; H, 3.44; Cl, 7.33; F, 11.79; N, 2.90; S, 6.63. 実測値: C, 52.20; H, 3.65; Cl, 7.11; F, 11.43; N, 2.99; S, 6.58.

[1350] 参考例52: 2-ブromo-5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]ピリジン

[1351] [化152]



[1352]  $-78^\circ\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(21ml, 150mmol)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に、 $n$ -ブチルリチウム(1.58M ヘキサン溶液, 88ml, 138mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液に2-ブromo-5-クロロピリジン(19g, 98.7mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を滴下し1.5時間攪拌した。反応溶液に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(16ml, 148mmol)を滴下し2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=6:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(24.8g, 74.1mmol, 75%)を淡黄色粉末として得た。

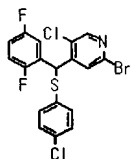
[1353]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.65(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.20(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.88–6.92(1H, m), 7.01–7.27(2H, m), 7.81(1H, s), 8.30

(1H, s).

MS  $m/z$ : 334 ( $M^+ + H$ ).

[1354] 実施例255: 2-ブロモ-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[1355] [化153]



[1356] アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]ピリジン(4.12g, 12.3mmol)のジクロロメタン溶液(80ml)に、氷冷下トリエチルアミン(2.6ml, 18.5mmol)、メタンスルホニルクロリド(1.3ml, 16.0mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

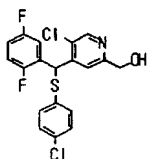
残渣のジメチルホルムアミド(40ml)溶液に、4-クロロベンゼンチオール(2.1g, 14.8mmol)、炭酸カリウム(2.6g, 18.5mmol)を加えて50℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(3.3g, 7.16mmol, 58%)を白色粉末として得た。

[1357]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.96(1H, s), 6.99–7.06(2H, m), 7.15–7.20(1H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, s), 8.32(1H, s).

MS  $m/z$ : 460 ( $M^+ + H$ ).

[1358] 実施例256: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール

[1359] [化154]



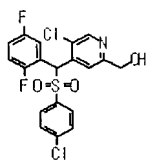
[1360]  $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0.434mmol)のトルエン(5ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(1.58M ヘキサン溶液, 0.33ml, 0.520mmol)を加え2時間攪拌した。反応溶液にジメチルホルムアミド(44  $\mu\text{l}$ , 0.564mmol)を滴下し1時間攪拌した。反応溶液にメタノール(5ml)、水素化ホウ素ナトリウム(33mg, 0.868mmol)を加え室温まで昇温して2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(142mg, 0.344mmol, 80%)を無色無定形物質として得た。

[1361]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.06(1H, s), 6.96–7.04(2H, m), 7.16–7.21(1H, m), 7.22(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, s), 8.51(1H, s)

MS  $m/z$ : 412( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1362] 実施例257: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール

[1363] [化155]



[1364] [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール(130mg, 0.315mmol)のメタノール(5ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(20mg)、30%過酸化水素水(3ml)を加えて6時間

攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ヘキサン:酢酸エチルより再結晶して、標記化合物(101mg, 0.227mmol, 72%)を白色粉末として得た。

[1365]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.22 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.86 (2H, dd,  $J=5.4, 2.0\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, s), 6.91–6.97 (1H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52–7.57 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.52 (1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3255, 1583, 1492, 1428, 1394, 1330, 1280, 1236, 1159, 1085, 1035.

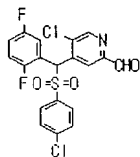
mp: 164–165°C.

MS  $m/z$ : 444 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 51.36; H, 2.95; Cl, 15.96; F, 8.55; N, 3.15; S, 7.22. 実測値: C, 51.26; H, 2.91; Cl, 15.97; F, 8.72; N, 3.11; S, 7.45.

[1366] 実施例258: [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド

[1367] [化156]



[1368] 窒素雰囲気下、[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール(1.0g, 2.25mmol)のジクロロメタン(25ml)溶液に、ジメチルスルホキシド(880  $\mu\text{l}$ , 11.3mmol)、トリエチルアミン(1.14ml, 11.3mmol)、三酸化硫黄ピリジン錯塩(1.07g, 6.75mmol)を加えて室温で18間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラ

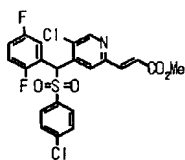
ムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(770mg, 1.74mmol, 77%)を無色無定形物質として得た。

[1369]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23(1H, s), 6.93–6.99(1H, m), 7.04–7.10(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59–7.64(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.69(1H, s), 8.73(1H, s), 10.09(1H, s).

MS  $m/z$ : 442 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1370] 実施例259: (E)-3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル

[1371] [化157]



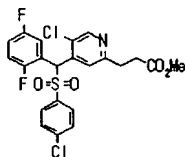
[1372] アルゴン雰囲気下、[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(760mg, 1.72mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(632mg, 1.89mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(776mg, 1.56mmol, 91%)を無色無定形物質として得た。

[1373]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.85(3H, s), 6.22(1H, s), 6.93–6.98(1H, m), 6.99(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.03–7.10(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.54–7.58(1H, m), 7.60(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s), 8.56(1H, s).

MS  $m/z$ : 498 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1374] 実施例260: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル

[1375] [化158]



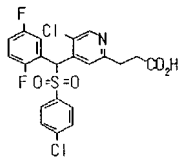
[1376] ラネーニッケル懸濁液(日興リカ株式会社、R-100)を水、次いでエタノールで洗浄し、エタノール懸濁液とした。得られたエタノール懸濁液(2ml)を、(E)-3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル(770mg, 1.55mmol)のエタノール(10ml)と1,4-ジオキサン(5ml)の混合溶液に加え、1気圧の水素雰囲気下で30分間激しく攪拌した。反応溶液をろ過した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(15ml)溶液に溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(720mg, 1.44mmol, 93%)を白色粉末として得た。

[1377]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.70 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.92–6.97 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53–7.58 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.44 (1H, s).

MS  $m/z$ : 500 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1378] 実施例261: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸

[1379] [化159]



[1380] 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル(200mg, 0.400mmol)のメタノール(2ml)とテトラヒドロフラン(2ml)の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え弱酸性とした後に、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、ヘキサン:

酢酸エチルより再結晶して、標記化合物(161mg, 0.331mmol, 83%)を白色粉末として得た。

[1381]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.24(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.21(1H, s), 6.92–6.97(1H, m), 7.03–7.08(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.51–7.56(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 8.47(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1587, 1496, 1423, 1396, 1365, 1321, 1280, 1240, 1205, 1174, 1083, 1054, 1014.

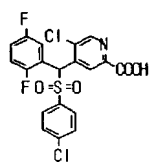
mp: 194–196°C.

MS  $m/z$ : 486( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 51.86; H, 3.11; Cl, 14.58; F, 7.81; N, 2.88; S, 6.59. 実測値: C, 51.87; H, 3.07; Cl, 14.37; F, 7.77; N, 2.95; S, 6.75.

[1382] 実施例262: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸

[1383] [化160]



[1384] 実施例258で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(150mg, 0.339mmol)のギ酸(3ml)溶液に、30%過酸化水素水(115 $\mu\text{l}$ , 1.02mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え析出した固体をろ過し、固体を水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン:酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(88mg, 0.192mmol, 57%)を白色粉末として得た。

[1385]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.30(1H, s), 6.93–7.00(1H, m), 7.05

−7. 11(1H, m), 7. 45(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 62–7. 66(1H, m), 7. 64(2H, d, J=8. 8Hz), 8. 95(1H, s), 9. 24(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>−1</sup>:1758, 1712, 1583, 1542, 1494, 1425, 1396, 1328, 1280, 1228, 1153, 1085, 1054, 1014.

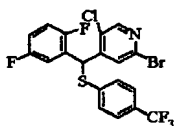
mp:94–96°C.

MS m/z:458(M<sup>+</sup>+H).

元素分析:C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S:理論値:C, 49. 80;H, 2. 42;Cl, 15. 47;F, 8. 29;N, 3. 06;S, 7. 00. 実測値:C, 50. 05;H, 2. 58;Cl, 15. 17;F, 8. 28;N, 3. 06;S, 7. 05.

[1386] 実施例263:2-ブロモ-5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピリジン

[1387] [化161]



[1388] 参考例52で得られた2-ブロモ-5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]ピリジン(1. 34g, 4. 00mmol)のジクロロメタン溶液に窒素雰囲気下、塩化メタンスルホン(0. 619ml, 8. 00mmol)、次いでトリエチルアミン(2. 23ml, 16. 0mmol)を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、窒素雰囲気下、4-トリフルオロベンゼンチオール(784mg, 4. 40mmol)、次いで炭酸カリウム(663mg, 4. 80mmol)を加え室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1. 33g, 2. 69mmol, 67%)を白色固体として得た。

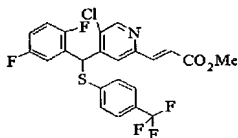
[1389] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:6. 10(1H, s), 6. 99–7. 11(2H, m), 7. 14–7. 20(1H, m), 7. 36(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 52(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 69

(1H, s), 8.36(1H, s).

MS  $m/z$ : 494, 496 ( $M^+ + H$ ).

[1390] 実施例264: (E)-3-[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル

[1391] [化162]



[1392] 2-ブロモ-5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピリジン(396mg, 0.80mmol)のトルエン(12ml)溶液にアルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.59M, 0.604ml, 0.96mmol)を加え30分間攪拌した。同温にてN,N-ジメチルホルムアミド(0.081ml, 1.04mmol)を加え30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで水を加え室温まで昇温した後、生成物をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮しアルデヒド体(186mg)を得た。

アルデヒド体(133mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、室温にてトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(120mg, 0.36mmol)を加え、同温にて18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(132mg, 0.26mmol, 46%)を白色固体として得た。

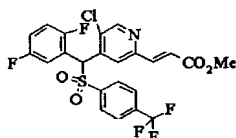
[1393]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82(3H, s), 6.17(1H, s), 6.92(1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 6.99-7.09(2H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.35(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.50(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.61(1H, s), 7.61(1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 8.59(1H, s).

MS  $m/z$ : 500 ( $M^+ + H$ ).

[1394] 実施例265: (E)-3-[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメ

チルフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル

[1395] [化163]



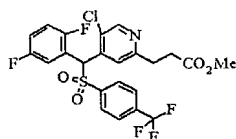
[1396] (E)-3-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル(118mg, 0. 24mmol)の酢酸エチル(6ml)溶液に、メタノール(6ml)、31%過酸化水素水(6ml)およびセモリブデン酸六アンモニウム四水和物(58mg, 0. 05mmol)を加え室温にて11時間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下にて酢酸エチルおよびメタノールを留去した後、飽和食塩水を加え、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(111mg, 0. 21mmol, 88%)を白色固体として得た。

[1397]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 86(3H, s), 6. 25(1H, s), 6. 91–6. 98(1H, m), 7. 01(1H, d,  $J=15. 7\text{Hz}$ ), 7. 04–7. 11(1H, m), 7. 53–7. 59(1H, m), 7. 74(1H, d,  $J=15. 7\text{Hz}$ ), 7. 74(2H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 7. 83(2H, d,  $J=8. 3\text{Hz}$ ), 8. 18(1H, s), 8. 56(1H, s).

MS  $m/z$ : 532( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1398] 実施例266: 3-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル

[1399] [化164]



[1400] (E)-3-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アクリル酸メチル(110mg, 0. 21mmol)を酢酸エチル(3ml)およびメタノール(3ml)の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(60mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。触媒をセライトろ

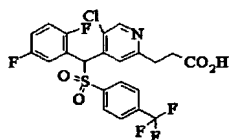
過により除去した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(94mg, 0.18mmol, 85%)を白色固体として得た。

- [1401]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82–2.89 (2H, m), 3.21 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.70 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.90–6.97 (1H, m), 7.03–7.10 (1H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 7.73 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.44 (1H, s).

MS  $m/z$ : 534 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1402] 実施例267: 3-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸

- [1403] [化165]



- [1404] 3-[5-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロピオン酸メチル(92mg, 0.17mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、0℃にてメタノール(2ml)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(61mg, 0.12mmol, 68%)を白色固体として得た。

- [1405]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.18–3.31 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.90–6.97 (1H, m), 7.03–7.10 (1H, m), 7.51–7.57 (1H, m), 7.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.47 (1H, s).

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1495, 1408, 1321, 1244, 1174, 1159, 1124, 1063.

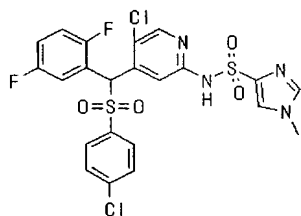
mp: 166–167°C.

元素分析:  $C_{22}H_{15}ClF_5NO_5S$ : 理論値: C, 50.83; H, 2.91; Cl, 6.82; F, 18.27; N, 2.69; S, 6.17. 実測値: C, 50.66; H, 2.93; Cl, 6.87; F, 17.83; N, 2.75; S, 6.28.

MS  $m/z$ : 520 ( $M^+ + H$ ).

[1406] 実施例268: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

[1407] [化166]



[1408] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(93mg, 0.217mmol)およびピリジン(21  $\mu$ l, 0.260mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンニル=クロリド(47mg, 0.260mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液にピリジン(1ml)を加え、室温にて7時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:50)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、白色固体を得た。得られた白色固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(68mg, 0.119mmol, 55%)を白色粉末として得た。

[1409]  $^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.69(3H, s), 6.25(1H, s), 7.29-7.45(2H, m), 7.47-7.54(1H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.75(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.77(1H, s), 7.94(1H, s), 8.10(1H, s), 8.26(1H, s), 11.40(1H, brs).

mp: 294-296°C

IR(ATR) $cm^{-1}$ : 1594, 1562, 1494, 1382, 1332, 1159, 1118, 993, 817, 7

55, 723.

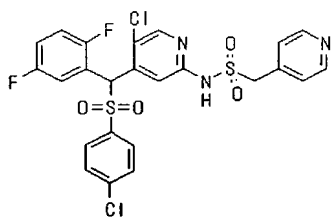
MS  $m/z$ : 572 ( $M^+$ ).

EI-MS: 571. 9962 (Calcd for  $C_{22}H_{16}O_4N_4ClF_2S_2$ : 571. 9958).

元素分析:  $C_{22}H_{16}O_4N_4ClF_2S_2$ : 理論値: C, 46. 08; H, 2. 81; N, 9. 77; Cl, 12. 37; F, 6. 63; S, 11. 18. 実測値: C, 46. 04; H, 2. 77; N, 9. 74; Cl, 12. 46; F, 6. 90; S, 11. 21.

[1410] 実施例269: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-1-ピリジン-4-イルメタンスルホンアミド

[1411] [化167]



[1412] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(104mg, 0. 242mmol)およびピリジン(74  $\mu$ l, 0. 533mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に(4-ピリジルメチル)スルホニル＝クロリド＝トリフレート(91mg, 0. 266mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応液にピリジン(74  $\mu$ l, 0. 533mmol)および(4-ピリジルメチル)スルホニル＝クロリド＝トリフレート(91mg, 0. 266mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:40)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(66mg, 0. 113mmol, 47%)を白色固体として得た。

[1413]  $^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4. 88(2H, s), 6. 30(1H, s), 7. 27(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 7. 29-7. 49(3H, m), 7. 70(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7. 74(1H, s), 7. 79(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8. 45(1H, s), 8. 53(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 11. 00(1H, brs).

mp: 257°C (decomp. )

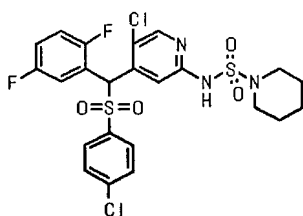
IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1592, 1490, 1467, 1340, 1326, 1280, 1238, 1186, 1155, 1128, 1085, 1004, 966, 902, 869, 823.

MS  $m/z$ : 584 ( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 49.32; H, 2.93; N, 7.19; Cl, 12.13; F, 6.50; S, 10.97. 実測値: C, 49.35; H, 3.12; N, 7.17; Cl, 12.05; F, 6.43; S, 10.93.

[1414] 実施例270: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-スルホンアミド

[1415] [化168]



[1416] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(101mg, 0.235mmol)ならびにピペリジン-1-スルホニル=クロリド(48mg, 0.259mmol)のピリジン(2ml)溶液を70℃にて19時間攪拌した。反応液にピペリジン-1-スルホニル=クロリド(48mg, 0.259mmol)を加え、70℃にて4日間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルにて希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=4:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(63mg, 0.109mmol, 47%)を白色粉末として得た。

[1417]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51–1.61(2H, m), 1.65–1.75(4H, m), 3.38(4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 6.21(1H, s), 6.94–7.10(2H, m), 7.41–7.52(3H, m), 7.70(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.24(1H, s), 8.29(1H, s), 8.71(1H, brs).

mp:192–194°C

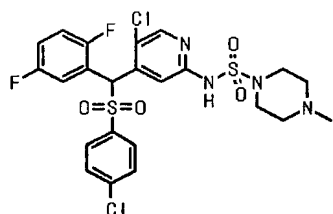
IR(ATR)cm<sup>-1</sup>:1598, 1563, 1492, 1396, 1346, 1322, 1234, 1145, 1083, 998, 923, 900, 833.

MS m/z:576(M<sup>+</sup>+H).

元素分析:C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:理論値:C, 47.92;H, 3.67;N, 7.29;Cl, 12.30;F, 6.59;S, 11.12. 実測値:C, 47.87;H, 3.66;N, 7.33;Cl, 12.12;F, 6.66;S, 11.25.

[1418] 実施例271:N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-4-メチルピペリジン-1-スルホンアミド

[1419] [化169]



[1420] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(101mg, 0.235mmol)、4-メチルピペラジン-1-スルホニル=クロリド塩酸塩(126mg, 0.534mmol)ならびにトリエチルアミン(150μl, 1.07mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液を23時間加熱還流した。反応液に4-メチルピペラジン-1-スルホニル=クロリド塩酸塩(126mg, 0.534mmol)ならびにトリエチルアミン(150μl, 1.07mmol)を加え、22時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:20)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(34mg, 0.057mmol, 16%)を淡黄色固体として得た。

[1421] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:2.31(3H, s), 2.45–2.60(4H, m), 3.38–3.52(4H, m), 6.20(1H, s), 6.95–7.10(2H, m), 7.41–7.50(3H, m), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 8.24(1H, s), 8.26(1H, s).

mp:215–218°C

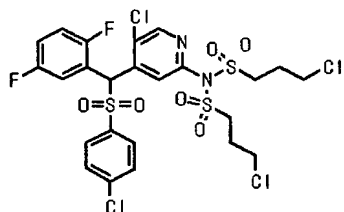
IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1565, 1496, 1392, 1348, 1330, 1157, 1093, 935, 835, 819.

MS  $m/z$ : 591 ( $M^+ + H$ ).

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 46.70; H, 3.75; N, 9.47; Cl, 11.99; F, 6.42; S, 10.84. 実測値: C, 46.89; H, 3.76; N, 9.40; Cl, 11.78; F, 6.42; S, 10.72.

[1422] 実施例272: 3-クロロ-N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(3-クロロプロピルスルホニル)プロパン-1-スルホンアミド

[1423] [化170]



[1424] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(130mg, 0.303mmol)およびトリエチルアミン(42  $\mu\text{l}$ , 0.303mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に3-クロロプロパンスルホニル=クロリド(37  $\mu\text{l}$ , 0.303mmol)を0°Cにて加えた。反応液を室温にて2.5時間攪拌後、0°Cにてトリエチルアミン(42  $\mu\text{l}$ , 0.303mmol)、3-クロロプロパンスルホニル=クロリド(37  $\mu\text{l}$ , 0.303mmol)の順に加えた。反応液を室温にて7時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=5:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

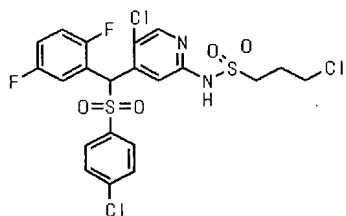
[1425]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47–2.57(4H, m), 3.74(4H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.96–4.05(4H, m), 6.20(1H, s), 6.98–7.15(2H, m), 7.40–7.

53(3H, m), 7.62(2H, d, J=8.3Hz), 8.22(1H, s), 8.64(1H, s).

MS  $m/z$ : 709, 711 ( $M^+ + H$ ).

[1426] 実施例273: 3-クロロ-N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1-スルホンアミド

[1427] [化171]



[1428] 3-クロロ-N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(3-クロロプロピルスルホニル)プロパン-1-スルホンアミド(193mg, 0.272mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M, 0.28ml, 0.28mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=4:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(108mg, 0.190mmol, 70%)を白色固体として得た。

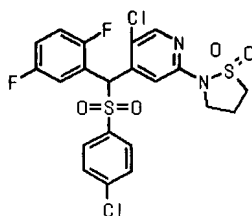
[1429]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35–2.44(2H, m), 3.61–3.67(2H, m), 3.70(2H, t, J=6.1Hz), 6.19(1H, s), 6.90–6.99(1H, m), 7.02–7.10(1H, m), 7.42–7.53(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, br s), 8.01(1H, s), 8.31(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1596, 1560, 1488, 1384, 1336, 1234, 1145, 1083, 997, 925, 844.

MS  $m/z$ : 568, 570 ( $M^+$ ).

[1430] 実施例274: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(1,1-ジオキソ-1 $\lambda^6$ -イソチアゾリジン-2-イル)ピリジン

[1431] [化172]



[1432] 3-クロロ-N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1-スルホンアミド(83mg, 0.146mmol)ならびに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(26  $\mu$ l, 0.175mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液を70℃にて4.5時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルにて希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(75mg, 0.141mmol, 96%)を白色固体として得た。

[1433]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52–2.62(2H, m), 3.47(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.02(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 6.24(1H, s), 6.95–7.10(2H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.49–7.56(1H, m), 7.74(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.13(1H, s), 8.24(1H, s).

mp: 219–221℃

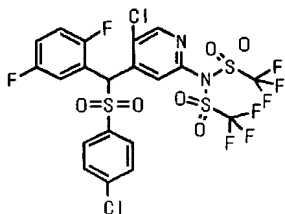
IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1496, 1467, 1386, 1346, 1315, 1278, 1238, 1137, 1089, 998, 831.

MS  $m/z$ : 532( $\text{M}^+$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 47.29; H, 3.02; N, 5.25; Cl, 13.29; F, 7.12; S, 12.02. 実測値: C, 47.39; H, 3.02; N, 5.37; Cl, 13.32; F, 7.24; S, 11.95.

[1434] 実施例275: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(トリフルオロメチルスルホニル)トリフルオロメタンスルホンアミド

## [1435] [化173]



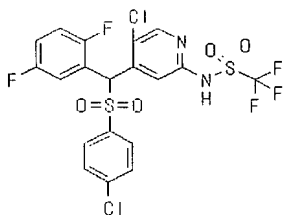
[1436] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(103mg, 0.240mmol)およびピリジン(19  $\mu$ l, 0.240mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(39  $\mu$ l, 0.240mmol)を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌後、ピリジン(19  $\mu$ l, 0.240mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(39  $\mu$ l, 0.240mmol)を0℃にて加えた。反応液を室温にて15時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=5:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(84mg, 0.120mmol, 50%)を白色固体として得た。

[1437]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23(1H, s), 6.99–7.15(2H, m), 7.38–7.48(3H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.36(1H, s), 8.53(1H, s).  
 IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1581, 1498, 1442, 1332, 1214, 1159, 1122, 1085, 997, 944, 923, 865, 755.

MS  $m/z$ : 693( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1438] 実施例276: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]トリフルオロメタンスルホンアミド

## [1439] [化174]



[1440] N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-(トリフルオロメチルスルホニル)トリフルオロメタンスルホン

アミド(77mg, 0.111mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)および水(1ml)混合溶液に水酸化リチウム水和物(5.0mg, 0.111mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%トリフルオロ酢酸含有のヘキサン:酢酸エチル(=2:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(39mg, 0.069mmol, 63%)を白色粉末として得た。

[1441]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.21(1H, s), 6.95–7.03(1Hm), 7.06–7.15(1H, m), 7.42–7.52(3H, m), 7.71(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s), 8.71(1H, s).

mp: 221–223°C

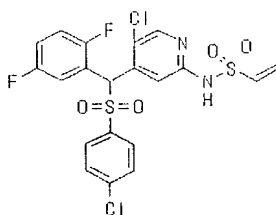
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1637, 1496, 1382, 1336, 1195, 1157, 1130, 1085, 1010, 923, 779, 754.

MS  $m/z$ : 560( $\text{M}^+$ ).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 40.65; H, 1.98; N, 4.99; Cl, 12.63; F, 16.92; S, 11.42. 実測値: C, 40.68; H, 1.94; N, 5.06; Cl, 12.46; F, 16.91; S, 11.47.

[1442] 実施例277: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エチレンスルホンアミド

[1443] [化175]



[1444] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(982mg, 2.29mmol)および2-クロロエタンスルホニル=クロリド(0.29ml, 2.74mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液

にピリジン(0.44ml, 5.49mmol)を加えた。反応液を室温にて3.5時間攪拌後、2-クロロエタンスルホニルクロリド(143  $\mu$ l, 1.37mmol)およびピリジン(222  $\mu$ l, 2.75mmol)を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(573mg, 1.10mmol, 48%)を白色固体として得た。

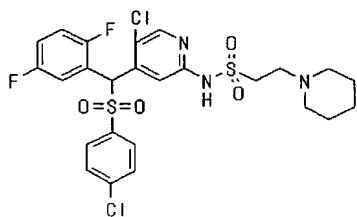
[1445]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.17–6.25(2H, m), 6.65–6.70(2H, m), 6.91–7.10(2H, m), 7.41–7.49(3H, m), 7.66(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s), 8.33(1H, s).

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1565, 1492, 1388, 1349, 1322, 1147, 1081, 998, 916, 821, 757.

MS  $m/z$ : 519( $M^+ + H$ ).

[1446] 実施例278: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-ピペリジン-1-イルエタンスルホンアミド

[1447] [化176]



[1448] N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エチレンスルホンアミド(34mg, 0.065mmol)のエタノール(5ml)溶液にピペリジン(10  $\mu$ l, 0.098mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:30)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(35mg, 0.058mmol, 89%)をアモルファス状物質として得た。得られたアモルファス状物質にエタノールを加え固体化後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

[1449]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45–1.76 (6H, m), 2.50–2.65 (4H, m), 2.97 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.30–3.38 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.92–7.10 (2H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.52–7.59 (1H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s).

mp: 200–203°C

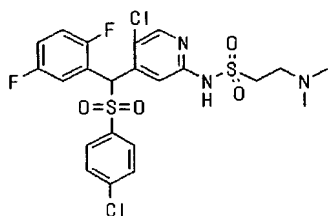
IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1571, 1492, 1390, 1332, 1141, 1083, 1002, 962, 919, 811, 754.

MS  $m/z$ : 604 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 49.67; H, 4.17; N, 6.95; Cl, 11.73; F, 6.29; S, 10.61. 実測値: C, 49.90; H, 4.13; N, 6.88; Cl, 11.64; F, 6.17; S, 10.52.

[1450] 実施例279: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-(ジメチルアミノ)エタンスルホンアミド

[1451] [化177]



[1452] 実施例277で得られたN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エチレンスルホンアミド(64mg, 0.123 mmol)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液にジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液(2M, 0.18ml, 0.36mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:20)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(67mg, 0.117mmol, 97%)を白色固体として得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(43mg)を白色粉末として得た。

[1453]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.73 (6H, s), 3.37 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.31 (1H, s), 7.16–7.26 (2H, m), 7.53–7.65 (

3H, m), 7. 75(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 84(1H, s), 8. 24(1H, s).

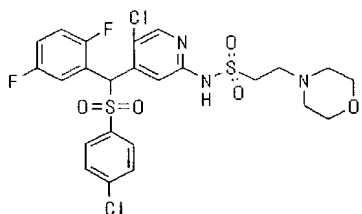
IR(ATR)cm<sup>-1</sup>:1587, 1494, 1455, 1321, 1151, 1087, 998, 757.

MS m/z:564(M<sup>+</sup>+H).

FAB-MS:564. 0399(Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:564. 0397).

[1454] 実施例280:N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-モルホリン-4-イルエタンスルホンアミド

[1455] [化178]



[1456] 実施例277で得られたN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エチレンスルホンアミド(53mg, 0. 102 mmol)のエタノール(3ml)溶液にモルホリン(18μl, 0. 204mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:40)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(45mg, 0. 074mmol, 73%)を白色粉末として得た。

[1457] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:2. 51-2. 60(4H, m), 2. 96(2H, t, J=6. 1 Hz), 3. 36-3. 45(2H, m), 3. 70-3. 80(4H, m), 6. 22(1H, s), 6. 90-7. 10(2H, m), 7. 45(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 50-7. 59(1H, m), 7. 68(2H, d, J=8. 8Hz), 8. 19(1H, s), 8. 24(1H, s).

mp:219-221°C

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>:1602, 1565, 1492, 1388, 1321, 1286, 1238, 1147, 1116, 1083, 998.

MS m/z:606(M<sup>+</sup>+H).

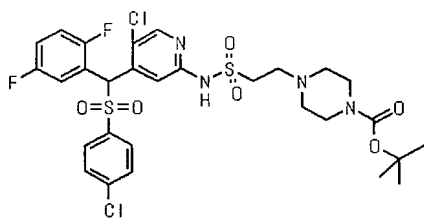
FAB-MS:606. 0499(Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:606. 0503).

元素分析:C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:理論値:C, 47. 53;H, 3. 82;N, 6. 93;Cl, 11

. 69;F, 6. 27;S, 10. 57. 実測値:C, 47. 73;H, 3. 84;N, 6. 97;Cl, 11. 72  
;F, 6. 25;S, 10. 72.

[1458] 実施例281:4-[2-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル

[1459] [化179]



[1460] 実施例277で得られたN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エチレンスルホンアミド(59mg, 0. 114 mmol)のエタノール(3ml)溶液に1-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン(32mg, 0. 170mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:40)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(75mg, 0. 106 mmol, 93%)をアモルファス状物質として得た。

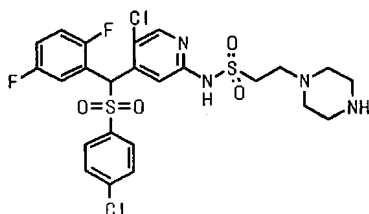
[1461]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 46(9H, s), 2. 50(4H, t,  $J=5. 0\text{Hz}$ ), 2. 97(2H, t,  $J=6. 0\text{Hz}$ ), 3. 35-3. 42(2H, m), 3. 44-3. 54(4H, m), 6. 22(1H, s), 6. 90-7. 10(2H, m), 7. 45(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 7. 50-7. 58(1H, m), 7. 68(2H, d,  $J=8. 8\text{Hz}$ ), 8. 19(1H, s), 8. 24(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1691, 1592, 1494, 1330, 1240, 1147, 1083, 998, 755.

MS  $m/z$ : 705( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1462] 実施例282:N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-ピペラジン-1-イルエタンスルホンアミド

## [1463] [化180]

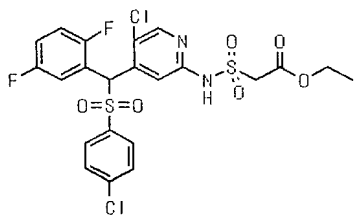


[1464] 4-[2-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]エチル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル(72mg, 0.102mmol)のエタノール(5ml)溶液に濃塩酸(1ml)を加えた。得られた反応液を室温にて2日間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をエーテルにて洗浄し、標記化合物(23mg, 0.038mmol, 37%)を白色粉末として得た。

[1465]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.40–2.47(4H, m), 2.62–2.70(2H, m), 2.83–2.90(4H, m), 6.15(1H, s), 7.25–7.42(3H, m), 7.47–7.55(1H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.77(2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.03(1H, s).  
MS  $m/z$ : 605( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1466] 実施例283: [[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]酢酸エチル

## [1467] [化181]



[1468] 実施例196で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミン(331mg, 0.771mmol)およびピリジン(94  $\mu\text{l}$ , 1.16mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に0℃にてクロロスルホニル酢酸エチル(216mg, 1.16mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液を加えた。反応液を

室温にて12時間攪拌後、0℃にてピリジン(94  $\mu$ l, 1.16mmol)、クロルスルホニル酢酸エチル(216

mg, 1.16 mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液の順に加えた。反応液を室温にて9時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(239mg, 0.412mmol, 53%)を白色固体として得た。

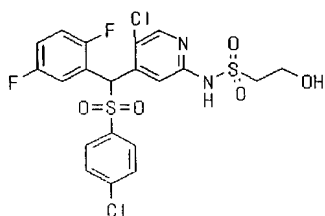
[1469]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.25(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.37(2H, s), 6.21(1H, s), 6.91–7.10(2H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.50–7.58(1H, m), 7.66(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 8.30(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1745, 1600, 1567, 1496, 1386, 1355, 1317, 1280, 1232, 1147, 1081.

MS  $m/z$ : 579( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1470] 実施例284: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシエタンスルホンアミド

[1471] [化182]



[1472] [[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]酢酸エチル(67mg, 0.116mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に1

M水素化リチウムアルミニウムのエーテル溶液(0.18ml)を0℃にて加えた。反応液を0℃にて攪拌し、TLCにて反応終了を確認した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合溶液をセライトでろ過した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ

過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=2:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(39mg, 0.073mmol, 63%)を白色固体として得た。

[1473]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.63

(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.75–3.85(2H, m), 4.94(1H, brs), 6.28(1H, s), 7.28–7.55(3H, m), 7.70(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.80(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.81(1H, s), 8.37(1H, s), 10.91(1H, brs).

mp: 155–158 °C

IR(ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3093, 2867, 1600, 1565, 1492, 1392, 1322, 1139, 1083, 813, 754.

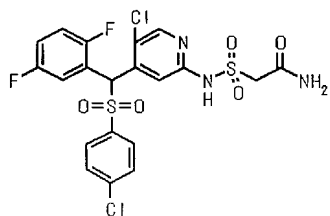
MS  $m/z$ : 536( $\text{M}^+$ ).

EI-MS: 535.9835( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2$ として、計算値: 535.9846).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 43.96; H, 3.14; N, 5.13; Cl, 12.98; F, 6.95; S, 11.74. 実測値: C, 44.22; H, 3.07; N, 5.13; Cl, 12.89; F, 7.10; S, 11.65.

[1474] 実施例285: 2-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]アセタミド

[1475] [化183]



[1476] 7規定アンモニアのメタノール溶液(5ml)に実施例283で得られた[[[5-クロロ-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]酢酸エチル(78mg, 0.135mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン(=1:25)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(66mg, 0.120mmol, 89

%)を白色固体として得た。

[1477]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 4.33(2H, s), 6.29(1H, s), 7.29–7.56(4H, m), 7.64–7.72(3H, m), 7.76–7.84(3H, m), 8.35(1H, s), 11.16(1H, brs).

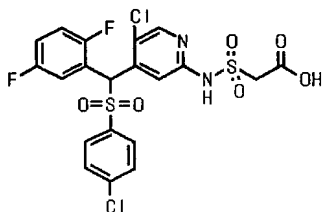
IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1691, 1596, 1565, 1492, 1382, 1322, 1238, 1149, 1083, 995, 966, 811.

MS  $m/z$ : 550 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 42.94; H, 2.88; N, 7.51; Cl, 12.68; F, 6.79; S, 11.46. 実測値: C, 42.64; H, 2.73; N, 7.46; Cl, 12.57; F, 6.97; S, 11.48.

[1478] 実施例286: [[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]酢酸

[1479] [化184]



[1480] 実施例283で得られた[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]スルホニル]酢酸エチル(60mg, 0.104mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)および水(1ml)混合溶液に水酸化リチウム一水和物(9.1mg, 0.218mmol)を加えた。反応液を室温にて2時間攪拌後、1規定塩酸を加えた。混合溶液を塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%トリフルオロ酢酸含有のメタノール:塩化メチレン(=1:30)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(54mg, 0.098mmol, 94%)を白色固体として得た。

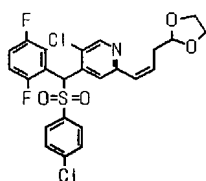
[1481]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 4.45–4.60(2H, m), 6.29(1H, s), 7.

. 29-7. 55 (3H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 80 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 81 (1H, s), 8. 38 (1H, s).

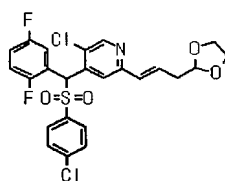
MS  $m/z$ : 551 ( $M^+ + H$ ).

[1482] 実施例287: (Z)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルプロペニル)ピリジン(異性体287-A)及び(E)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルプロペニル)ピリジン(異性体287-B)

[1483] [化185]



異性体287-A



異性体287-B

[1484]  $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン雰囲気下、2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチルトリフェニルホスホニウム=プロミド(738mg, 1. 99mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(1. 59Mヘキサン溶液, 1. 3ml, 1. 99mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液に、実施例258で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(400mg, 0. 904mmol)を加えた後、室温まで昇温して4時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、異性体287-A(低極性)(140mg, 0. 266mmol, 29%)を無色無定形物質として、異性体287-B(高極性)(170mg, 0. 323mmol, 36%)を無色無定形物質として得た。

[1485] 異性体287-A

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 03-3. 17 (2H, m), 3. 88-4. 10 (4H, m), 5. 11 (1H, t, J=4. 3Hz), 6. 10 (1H, dt, J=12. 0, 7. 6Hz),

6. 25(1H, s), 6. 65(1H, d, J=12. 0Hz), 6. 93–6. 99(1H, m), 7. 03–7. 09(1H, m), 7. 44(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 61(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 67–7. 71(1H, m), 8. 10(1H, s), 8. 49(1H, s).

MS  $m/z$ : 526 ( $M^+ + H$ ).

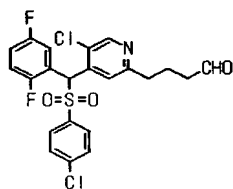
異性体287-B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 67–2. 71(2H, m), 3. 88–4. 08(4H, m), 5. 07(1H, t, J=4. 6Hz), 6. 20(1H, s), 6. 68(1H, d, J=15. 9Hz), 6. 85–7. 00(2H, m), 7. 02–7. 08(1H, m), 7. 44(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 55–7. 62(1H, m), 7. 61(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 96(1H, s), 8. 43(1H, s).

MS  $m/z$ : 526 ( $M^+ + H$ ).

[1486] 実施例288: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ブチルアルデヒド

[1487] [化186]



[1488] ラネーニッケル水懸濁液(日興リカ株式会社、R-100)を水、次いでエタノールで洗浄した後、エタノールを加えエタノール懸濁液とした。このエタノール懸濁液(1ml)を(Z)及び(E)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルプロペニル)ピリジン(80mg, 0. 152mmol)のエタノール(5ml)と1, 4-ジオキサン(3ml)の混合溶液に加え、1気圧の水素雰囲気下で30分間激しく攪拌した。反応溶液をろ過した後、減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣の1, 4-ジオキサン(4ml)溶液に濃塩酸(1ml)を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃

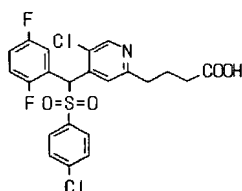
縮して、標記化合物(44mg, 0.0908mmol, 59%)を無色無定形物質として得た。

[1489]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09–2.17(2H, m), 2.56(2H, td,  $J=7.3$ , 1.5Hz), 2.92(2H, t,  $J=7.7$ Hz), 6.21(1H, s), 6.92–6.97(1H, m), 7.03–7.08(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.51–7.55(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.95(1H, s), 8.47(1H, s), 9.81(1H, t,  $J=1.5$ Hz).

MS  $m/z$ : 484( $M^+ + H$ ).

[1490] 実施例289: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]酪酸

[1491] [化187]



[1492] 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]ブチルアルデヒド(40mg, 0.0828mmol)のギ酸(1ml)溶液に、30%過酸化水素水(84  $\mu$ l, 0.745mmol)を加え、室温にて9時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン:酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(13mg, 0.0260mmol, 32%)を白色粉末として得た。

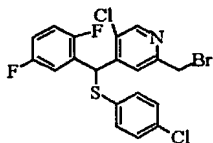
[1493]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16–2.18(2H, m), 2.46(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.99(2H, t,  $J=7.5$ Hz), 6.22(1H, s), 6.92–6.98(1H, m), 7.03–7.08(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.51–7.56(1H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.00(1H, s), 8.49(1H, s).

mp: 147–148°C.

MS  $m/z$ : 500( $M^+ + H$ ).

[1494] 実施例290: 2-ブロモメチル-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[1495] [化188]



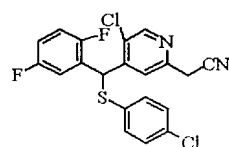
[1496] 実施例256で得られた[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]メタノール(582mg, 1.41mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液に、0℃にて四臭化炭素(936mg, 2.82mmol)、次いでトリフェニルホスフィン(407mg, 1.55mmol)を加えた。室温にて15時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(518mg, 1.09mmol, 77%)を無色油状物質として得た。

[1497]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.51(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 4.54(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.03(1H, s), 6.94–7.06(2H, m), 7.10–7.16(1H, m), 7.23(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.28(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, s), 8.49(1H, s).

MS  $m/z$ : 474, 476 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1498] 実施例291: [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アセトニトリル

[1499] [化189]



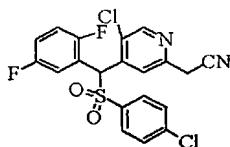
[1500] 2-ブロモメチル-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(516mg, 1.09mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液にアルゴン雰囲気下、室温にてトリメチルシリルニトリル(0.226ml, 1.63mmol)、次いでフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1M, 1.63ml, 1.63mmol)を加え30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=9:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(390mg, 0.93mmol, 85%)を褐色油状物質として

得た。

- [1501]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (1H, d,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=19.0\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, s), 6.96–7.07 (2H, m), 7.12–7.18 (1H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.52 (1H, s).  
MS  $m/z$ : 421 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1502] 実施例292: [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アセトニトリル

- [1503] [化190]

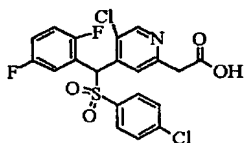


- [1504] [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アセトニトリル (387mg, 0.92mmol) の酢酸エチル (5ml) 溶液に、メタノール (5ml)、31%過酸化水素水 (3ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (227mg, 0.18mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下にて酢酸エチル及びメタノールを留去した後、飽和重曹水を加え、生成物をジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=17:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (364mg, 0.80mmol, 87%) を白色固体として得た。

- [1505]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.92–6.99 (1H, m), 7.04–7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48–7.54 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.56 (1H, s).  
MS  $m/z$ : 453 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

- [1506] 実施例293: [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]酢酸

[1507] [化191]



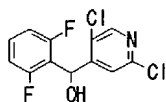
[1508] [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アセトニトリル(113mg, 0.25mmol)の酢酸(2ml)溶液に、室温にて水(2ml)及び濃硫酸(2ml)の混合物を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル／ヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(101mg, 0.21mmol, 86%)を白色固体として得た。

[1509]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74(1H, brs), 4.00(1H, d,  $J=17.9\text{Hz}$ ), 4.05(1H, d,  $J=17.9\text{Hz}$ ), 6.23(1H, s), 6.92–6.99(1H, m), 7.04–7.11(1H, m), 7.45(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48–7.54(1H, m), 7.62(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 8.52(1H, s).

MS  $m/z$ : 472( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1510] 参考例53: (2, 5-ジクロロ-4-ピリジル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メタノール

[1511] [化192]



[1512] アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ においてジイソプロピルアミン(0.520ml, 3.72mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12ml)に $n$ -ブチルリチウム(1.60Mヘキサン溶液, 2.33ml, 3.72mmol)を加えた後、 $-78^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。反応液に2, 5-ジクロロピリジン(500mg, 3.38mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)を加えた後、 $-78^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。次いで、2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド(395mg, 3.72mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸(7ml)を加えた後、室温まで昇温した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた固体をジク

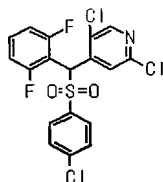
ロクロメタンで洗浄し、標記化合物(746mg, 2.57mmol, 76%)を白色固体として得た。

[1513]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.62(1H, brd,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.30(1H, brs), 6.87–6.93(2H, m), 7.28–7.37(1H, m), 7.91(1H, s), 8.25(1H, s)

MSm/z: 290( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

[1514] 実施例294: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

[1515] [化193]



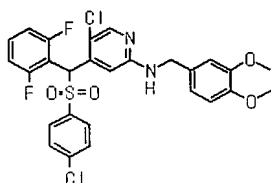
[1516] 参考例53で得られた(2, 5-ジクロロ-4-ピリジル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メタノール(744mg, 2.57mmol)をジクロロメタン(6ml)に懸濁させ、チオニルクロリド(0.5ml)、およびジメチルホルムアミド(1滴)を加えた後、室温で5時間攪拌した。さらにチオニルクロリド(1.0ml)を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム液で中和した後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム(613mg, 3.08mmol)を加えた後、50°Cで5時間、次いで80°Cで3時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を濃縮し、得られた個体をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し標記化合物(761mg, 1.69mmol, 66%)を白色固体として得た。

[1517]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.02(1H, s), 6.84–6.90(2H, m), 7.32–7.40(1H, m), 7.46(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.35(1H, s), 8.43–8.46(1H, m).

MSm/z: 448 ( $M^+ + H$ ).

[1518] 実施例295: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン

[1519] [化194]



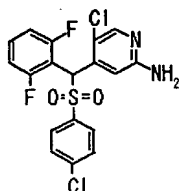
[1520] アルゴン雰囲気下、実施例294で得られた2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(755mg, 1.68mmol)のN-メチル-2-ピロリドン溶液(20ml)に3, 4-ジメトキシベンジルアミン(0.745ml, 5.04mmol)を加え、150℃で5時間加熱した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物(295mg, 0.509mmol, 30%)を白色無定形物として得た。

[1521]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89(3H, s), 3.90(3H, s), 4.48(2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.06(1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.02(1H, s), 6.81-6.88(3H, m), 6.93-7.00(2H, m), 7.28-7.36(1H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.51(1H, s), 7.56(2, d,  $J=8.3$  Hz), 8.00(1H, s).

MSm/z: 579 ( $M^+ + H$ ).

[1522] 実施例296: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミン

[1523] [化195]



[1524] 実施例295で得られた5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン(293mg, 0.506mmol)をトリフルオロ酢酸(4ml)に溶解し、65℃で2時間加熱した。反応液を濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を濃縮し、得られた個体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し標記化合物(147mg, 0.343mmol, 68%)を白色固体として得た。

[1525]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.62(2H, s), 6.01(1H, s), 6.82-6.89(2H, m), 7.29-7.38(1H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.59(1H, brs), 7.65(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.99(1H, s).

IR(ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 3502, 3400, 1620, 1603, 1545, 1471, 1412, 1333, 1279, 1230, 1151, 1084, 993, 928, 891, 829, 795, 756, 623, 559, 513, 459.

mp: 179-181℃.

MSm/z: 429( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 50.36; H, 2.82; Cl, 16.52; F, 8.85; N, 6.53; S, 7.47. 実測値: C, 50.36; H, 2.83; Cl, 16.39; F, 8.88; N, 6.48; S, 7.56.

[1526] 試験例

#### $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌の阻害物質の測定方法

実施例化合物の $\beta$ アミロイド蛋白生成阻害活性を以下の方法で試験した。

ヒト野生型 $\beta$ アミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子であるAPP751遺伝子をヒトグリオー

マ細胞(H4細胞)に導入し、E35細胞を作成した。

E35細胞を96穴プレートに播種し、非働化した10%牛胎児血清を含むぐるべっこ改変イーグル培地(10%FBS-DMEM)を用いて37℃のインキュベーター内で培養した。播種から24時間後、最終濃度の2000倍の濃度になるように被検化合物を溶解したDMSOを、培養液の1/2000容量各ウェルに添加した。さらに24時間培養後、培養上清を回収し、培養上清中に分泌された $\beta$ アミロイド蛋白( $A\beta$ )の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着(エライザ)法で定量した。すなわち、 $A\beta$  25-35を認識するモノクローナル抗体25-1を96穴エライザ用プレートに固相化し、4℃で16-20時間インキュベーションした。これをリン酸バッファー(pH7.4)(PBS)で洗浄した後、ビオチン標識した $A\beta$  1-8を認識するモノクローナル抗体MA32-40を加え、4℃で2時間静置した。上清を除去し、ウェルをPBSで十分に洗浄後、アルカリフォスファターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ブルーフォス(Blue Phos:KPL社)を基質として添加し吸光度を測定した。既知濃度の $A\beta$ を用いて別途作成した検量線を用いて、培養上清に含まれる $A\beta$ 量を求めた。DMSOのみを添加した対照細胞の $A\beta$ 量と比較して、50%の $A\beta$ の産生抑制が観察された化合物濃度を $IC_{50}$ とした。

一方、被検化合物の細胞毒性を次のように求めた。10%FBS-DMEMで培養したH4細胞に、上記と同様にDMSOに溶解した被検化合物を添加した。72時間培養後、アラマーブルー(Alamar Blue; バイオソース(BIOSOURCE)社)を用いて生存細胞数を測定した。生存細胞数がDMSOのみを添加した対照細胞の80%以下となる濃度を細胞毒性発現濃度と定義した。

$IC_{50}$ と細胞毒性発現濃度が10倍以上乖離している化合物を、 $\beta$ アミロイド蛋白質分泌・生成阻害活性を有する化合物と判断した。

本発明の化合物を上記アッセイ方法により評価した結果を表1に示す。表1においては、 $IC_{50}$ が5nM以下の化合物を+++、5-50nMの化合物を++、50-500nMの化合物を+とした。

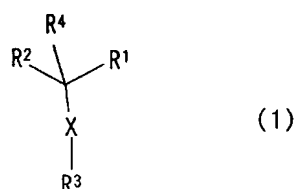
[1527] [表1]

化合物	活性	化合物	活性
1	+	2 2 0 (B)	+
1 9	+	2 2 1	+++
2 0	+	2 2 2	++
2 3 (化合物A)	++	2 2 5	++
4 2	+	2 3 4	+++
4 3	+	2 3 6	+++
4 6	+	2 3 9	+
5 5	++	2 4 0	++
5 6	++	2 4 1	++
5 7	++	2 4 2	+
5 9	++	2 4 3	++
6 1	+++	2 4 5	++
8 2	+	2 4 6	++
8 4	+	2 4 7	+++
1 0 6	+++	2 4 9	+++
1 0 9	++	2 5 0	++
1 1 1	++	2 5 1	+++
1 1 4	++	2 5 4	+
1 1 5	+++	2 6 1	++
1 1 6	++	2 6 7	++
1 6 4	+++	2 6 8	+++
1 6 8	+++	2 6 9	+++
1 7 6	+++	2 7 0	++
1 9 6	+++	2 7 1	+++
1 9 7	+++	2 7 4	++
2 0 3	++	2 7 6	++
2 1 1	+++	2 7 8	+++
2 1 5	+++	2 7 9	+++
2 1 6	+++	2 8 0	+++

## 請求の範囲

## [1] 一般式(1)

[化1]



(式中、 $R^1$ および $R^3$ は、各々独立に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し、 $R^2$ は置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基または不飽和の多環式複素環式基を示し、 $R^4$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示し、Xは—S—、—SO—または—SO<sub>2</sub>—を示す。)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

[2]  $R^1$ および $R^3$ が各々独立に置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

[3]  $R^1$ および $R^3$ が、各々独立に、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロゲノメチル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)チオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、および $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基から選ばれる1〜3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環式基である請求項1に記載の化合物、そ

のN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

- [4]  $R^1$ および $R^3$ が、各々独立に、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、トリハロゲノメチル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ホルミル基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)チオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、および $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基から選ばれる1〜3個の置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。
- [5]  $R^2$ が、置換基を有していてもよいピリジル基である請求項1〜4に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物
- [6]  $R^2$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニル $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニル $C_{1-6}$  アルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオ $C_{1-6}$  アルキル基、アジド- $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{2-6}$  アルカノイル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、N- $C_{1-6}$  アルキ

ルカルバモイルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイルアミノ  
 C<sub>1-6</sub> アルキル基、アミノスルホニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニ  
 ルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノスルホニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、  
 C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-スルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、ア  
 ミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノC<sub>1-6</sub> アル  
 キルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノC<sub>1-6</sub> アルキル  
 カルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキ  
 ル基、複素環-C<sub>2-6</sub> アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化  
 水素-アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-カルボ  
 ニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキ  
 ル基、複素環-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシオキサリルアミノC<sub>1-6</sub>  
 アルキル基、(C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-スルホニル)(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノC<sub>1-6</sub> アルキ  
 ル基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ  
 C<sub>1-6</sub> アルキル基、カルバモイルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイ  
 ルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイルオキシC<sub>1-6</sub> アルキ  
 ル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub>  
 アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-オキシカ  
 ルボニルオキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族  
 炭化水素-カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、カルボキシ-C<sub>2-6</sub> アル  
 ケニル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル-C<sub>2-6</sub> アルケニル基、カルバモイルC<sub>2-6</sub> アルケ  
 ニル基、複素環-アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル  
 基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-カルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基、カルバモ  
 イル基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル基  
 、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルキルチオC<sub>1-6</sub> アルキ  
 ルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub> ア  
 ルキルスルホニルC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、C<sub>1-6</sub>  
 アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ  
 C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub> アルキ

ルチオカルバモイル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカル  
 ボニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキ  
 ルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル  
 基、複素環-カルバモイル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{6-10}$  芳香族  
 炭化水素-カルバモイル基、ヒドラジノカルボニル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルヒドラジノカル  
 ボニル基、 $N'-C_{1-6}$  アルキルヒドラジノカルボニル基、 $N'$ ,  $N'$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒ  
 ドラジノカルボニル基、 $N$ ,  $N'$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N$ ,  $N'$ ,  $N$   
 '-トリ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N'$ -(複素環-カルボニル)-ヒドラジノ  
 カルボニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルア  
 ミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)  
 ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、( $C_{1-6}$   
 アルキルスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ  
 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環-アミノ  
 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(カルボキシ $C_{1-6}$  アル  
 キル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(複素環- $C_{1-6}$  アルキ  
 ル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキ  
 ル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル  
 アミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ  
 $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルアミ  
 ノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、一般式、 $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ (式  
 中、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ  
 $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル  
 基、カルバモイル $C_{1-6}$  アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フル  
 オロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基またはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基を示し  
 、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示す。)で表され  
 る基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  ア  
 ルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基、複

素環-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub> アルコキシイミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、(C<sub>2-6</sub> アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素基および複素環式基(ここで、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素基または複素環若しくは複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub> アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、アミノC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub> アルキルチオカルバモイル基、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)チオカルバモイル基、C<sub>2-6</sub> アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub> アルカノイル(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、チオC<sub>2-6</sub> アルカノイルアミノ基、チオC<sub>2-6</sub> アルカノイル(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基、C<sub>2-6</sub> アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノスルホニル基、ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ基、およびC<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ基から選ばれる1-3個が置換していてもよい。)から選ばれる1-3個が置換していてもよい単環式若しくは多環式複素環式基である請求項1-4に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

- [7] R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ基、カルボキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、複素環-カルボニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-スルホニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、N, N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノスルホニルC<sub>1-6</sub> アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub> アル

キル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオ $C_{1-6}$  アルキル基、アジド- $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{2-6}$  アルカノイル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルカルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N, N$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニルアミノ- $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N, N$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{2-6}$  アルケニルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{2-6}$  アルケニルカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシオキサリルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、( $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $N, N$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-オキシカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、カルボキシ- $C_{2-6}$

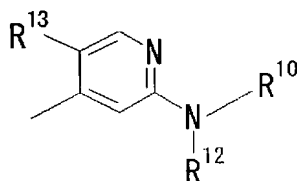
アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル- $C_{2-6}$  アルケニル基、カルバモイル $C_{2-6}$  アルケニル基、複素環- $C_{2-6}$  アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $N, N$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルバモイル基、ヒドラジノカルボニル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルヒドラジノカルボニル基、 $N', N'$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N, N'$ -ジ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N, N'$ -トリ( $C_{1-6}$  アルキル)ヒドラジノカルボニル基、 $N'-(\text{複素環-カルボニル})$ -ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環-アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルボキシル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(カルボキシル $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(複素環- $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ $C_{1-6}$  アルキル)( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、一般式、 $-N(R^{12})SO_2R^{11}$ (式中、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$  ア

ルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$  アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基またはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示す。)で表される基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基、複素環- $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシイミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、( $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素基または複素環式基には、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_2$  アルケニル基、ホルミル基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)チオカルバモイル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、チオ $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ基、チオ $C_{2-6}$  アルカノイル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基、 $C_{2-6}$  アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、および $C_{1-6}$  アルキルスルホニル( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基から選ばれる1-3個が置換していてもよい。)から選ばれる1-3個が置換していてもよいピリジル基である請求項5に記載

の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

[8]  $R^2$ が、一般式

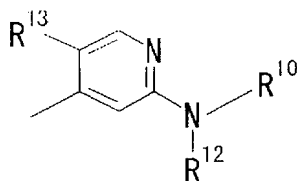
[化2]



(式中、 $R^{10}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、複素環- $C_{1-6}$ アルキル基、または一般式、 $-SO_2-R^{11}$ (式中、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$ アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$ アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、またはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基を示す。)を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基、またはアミノ基を示し、ここで、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は、 $R^{11}$ が結合している硫黄原子および $R^{12}$ が結合している窒素原子と一緒に、5員あるいは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、 $R^{13}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示す。)である、請求項5に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[9]  $R^2$ が、一般式

[化3]

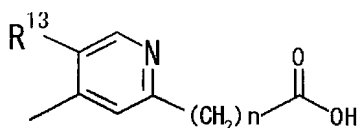


(式中、 $R^{10}$ は、 $-SO_2-R^{11}$ (式中、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$ アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ $C_{1-6}$ アルキル

基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$ アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、またはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基を示す。)を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示し、ここで、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は、 $R^{11}$ が結合している硫黄原子および $R^{12}$ が結合している窒素原子と一緒に、5員あるいは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、 $R^{13}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示す。)で表される基である請求項5に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、またはそれらの溶媒和物

[10]  $R^2$ が、一般式

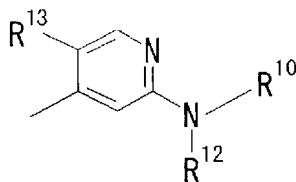
[化4]



(式中、 $R^{13}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 $n$ は0-6の整数を示す。)である、請求項5に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[11]  $R^1$ が2, 5-ジフルオロフェニル基または2-フルオロ-5-シアノフェニル基であり、 $R^3$ が4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、または6-トリフルオロメチル-3-ピリジル基であり、 $R^2$ が一般式

[化5]



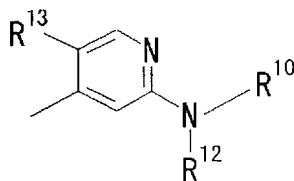
(式中、 $R^{10}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基、複素環- $C_{1-6}$ アルキル基、または一般式、 $-SO_2-R^{11}$ (式中、 $R^{11}$

は、 $C_{1-6}$  アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、カルボキシ $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイル $C_{1-6}$  アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、またはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基を示す。)を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基、またはアミノ基を示し、ここで、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は、 $R^{11}$ が結合している硫黄原子および $R^{12}$ が結合している窒素原子と一緒に、5員あるいは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、 $R^{13}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示す。)である、請求項1に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

- [12]  $R^1$ が2, 5-ジフルオロフェニル基、または2-フルオロ-5-シアノフェニル基であり、 $R^3$ が4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、または6-トリフルオロメチル-3-ピリジル基であり、

$R^2$ が、一般式

[化6]



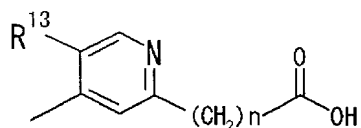
(式中、 $R^{10}$ は、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基、複素環式基、 $C_{1-6}$  アルキル-複素環式基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルキル基、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ $C_{1-6}$  アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、またはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ基を示す。)を示し、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基、またはアミノ基を示し、ここで、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は、 $R^{11}$ が結合している硫黄原子と $R^{12}$ が結合している窒素原子と一緒に、5員あるいは6員の脂肪族複素環を形成してもよく、 $R^{13}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子、またはシアノ

基を示す。)で表される基である請求項1に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物

- [13]  $R^1$ が2, 5-ジフルオロフェニル基または2-フルオロ-5-シアノフェニル基であり、 $R^3$ が4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、または6-トリフルオロメチル-3-ピリジル基であり、

$R^2$ が、一般式

[化7]



(式中、 $R^{13}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 $n$ は0～6の整数を示す。)である、請求項1に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [14] 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。
- [15]  $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防または治療薬である請求項14記載の医薬。
- [16]  $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病またはダウン症である請求項15記載の医薬。
- [17] 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物。
- [18] 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。
- [19] 医薬が、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防または治療薬である請求項18記載の使用。
- [20]  $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病またはダ

ウン症である請求項19記載の使用。

- [21] 請求項1〜13のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の処置方法。
- [22]  $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病またはダウン症である請求項21記載の処置方法。